

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charite Mitte und Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen nach operativer
Resektion von Rektumkarzinomen

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Smechowski, Julia Anna

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Zusammenfassung	7
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Allgemeines zu kolorektalen Karzinomen.....	10
1.1.1 Epidemiologie.....	10
1.1.2 Ätiologie	10
1.2 Rektumkarzinome.....	12
1.2.1 Allgemeines zu Rektumkarzinomen.....	12
1.2.2 Klinik.....	12
1.2.3 Diagnostik und Staging	12
1.2.4 Therapie	15
1.3 Anastomosen.....	17
1.3.1 Anastomosenheilung.....	17
1.3.2 Anastomosentechniken.....	19
1.3.3 Definition und Bedeutung der Anastomoseninsuffizienz.....	20
1.4 Derzeitiger Forschungsstand	23
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	24
2 Methoden	26
2.1 Studienentwurf.....	26
2.2 Erhebungsbogen	27
2.3 Datenerhebung	31
2.4 Statistische Auswertung	32
3 Ergebnisse	34
3.1 Statistische Ergebnisse	34
3.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	34
3.1.2 Anastomoseninsuffizienzen	45
3.1.3 Bivariate Analyse der potentiellen Risikofaktoren	51
3.1.4 Logistisches Regressionsmodell der signifikanten Risikofaktoren.....	71
3.2 Tabelle der statistischen Ergebnisse	72
4 Diskussion	74

4.1	Allgemeine Diskussion.....	74
4.2	Limitationen der Arbeit.....	84
4.3	Zusammenfassung	85
5	Literaturverzeichnis	87
6	Eidesstattliche Versicherung	97
7	Lebenslauf.....	98

Abkürzungsverzeichnis

APC-Gen	Adenomatöses Polyposis Coli-Gen
ASA	American Society of Anesthesiologists
AI	Anastomoseninsuffizienz
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body Mass Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribunokleinsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
gamma-GT	gamma-Glutamyltransferase
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
hMSH1/2	human DNA mismatch repair protein 1/2
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Kohortengröße
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAF	platelet activating factor
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet derived growth factor

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STD	Standard Deviation
TAMIS	transanal minimal invasive surgery
TGF-beta	transforming growth factor beta
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht	34
Abbildung 2: Lokalisation des Tumors in Bezug auf das Rektumdrittel	37
Abbildung 3: Tumorgröße im Patientenkollektiv	37
Abbildung 4: Verteilung des UICC-Stadiums in %	38
Abbildung 5: Absolute Häufigkeit der Metastasenlokalisation	38
Abbildung 6: Lymphgefäßinvasion der Tumoren des Gesamtkollektivs in %	39
Abbildung 7: Veneninvasion der Tumore des Gesamtkollektivs in %	39
Abbildung 8: Residualklassifikation der Tumore des Gesamtkollektivs in %	40
Abbildung 9: Anteil der neoadjuvanten Therapien in Abhängigkeit des Tumorstadiums in %	40
Abbildung 10: operativer Zugangsweg in %	41
Abbildung 11: Enden der Anastomose in Bezug auf das Gesamtkollektiv in %	42
Abbildung 12: Nahttechnik der Anastomose in Bezug auf das Gesamtkollektiv in %	42
Abbildung 13: Kaliber der Klammernahtanastomose in Bezug auf die Klammernahtanastomosen in %	43
Abbildung 14: Histogramm des Krankenhausaufenthalts in Tagen bezogen auf das Gesamtkollektiv	44
Abbildung 15: Rate der operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienzen nach Jahr in %	45
Abbildung 16: Anzahl postoperativer Tage bis zur Diagnose der Anastomoseninsuffizienz	46
Abbildung 17: absolute Symptommhäufigkeit bei Anastomoseninsuffizienzen	47
Abbildung 18: Verlauf der Leukozytenanzahl (Anzahl/nl) vom 1.-7. postoperativen Tage im Vergleich der beiden Subkollektive	47
Abbildung 19: prä- und postoperativer Verlauf des CRPs (mg/l) im Vergleich der beiden Subkollektive	48
Abbildung 20: Herzfrequenz (Schläge/min) vom 1.-7. postoperativen Tag in Bezug auf beide Subkollektive	49
Abbildung 21: Diagnostisches Mittel zur Sicherung der Anastomoseninsuffizienz	50
Abbildung 22: Verteilung der Grade der Therapiebedürftigkeit bei Anastomoseninsuffizienzen	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC Stadien	15
Tabelle 2: Anastomoseninsuffizienz-Raten in der Literatur	23
Tabelle 3: Erhebungsbogen.....	27
Tabelle 4: Verteilung des Alters bei OP in Jahren nach Geschlecht	35
Tabelle 5: Vorerkrankungen des Patientenkollektivs abhängig vom Geschlecht	35
Tabelle 6: ASA-Score in Abhängigkeit des Geschlechts	36
Tabelle 7: Verabreichte Antibiotikakombination intraoperativ	44
Tabelle 8: Krankenhausaufenthalt in Tagen im Vergleich der beiden Subkollektive	51
Tabelle 9: Mittelwerte des Alters der Subkollektive zum Zeitpunkt der OP	52
Tabelle 10: Geschlecht in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen.....	52
Tabelle 11: Lokalisation des Tumors beider Subkollektive	53
Tabelle 12: Tumorstadium nach UICC in Bezug auf die Subkollektive.....	53
Tabelle 13: Tumorgröße ≥ 3 cm in Bezug auf die Subkollektive.....	54
Tabelle 14: Lymphgefäßinvasion in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen	54
Tabelle 15: Venöse Invasion in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	55
Tabelle 16: Residualklassifikation in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	55
Tabelle 17: Neoadjuvante Therapien in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen	56
Tabelle 18: ASA-Stadien in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen	56
Tabelle 19: kardiale Grunderkrankung in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	57
Tabelle 20: Pulmonale Vorerkrankungen in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	57
Tabelle 21: Renale Vorerkrankungen in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	58
Tabelle 22: Vergleich der Mittelwerte des präoperativen Serumkreatinins in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.....	58
Tabelle 23: Hepatische Vorerkrankung in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	59

Tabelle 24: Vergleich der Mittelwerte der präoperativen Quick-Werte der beiden Subkollektive.....	59
Tabelle 25: Vergleich der Mittelwerte der präoperativen gamma-GT Werte der beiden Subkollektive.....	59
Tabelle 26: Diabetes mellitus in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen	60
Tabelle 27: pAVK in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.....	60
Tabelle 28: Glucocorticoideinnahme in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	61
Tabelle 29: Vergleich der präoperativen Albuminwerte in g/dl der beiden Subkollektive.....	61
Tabelle 30: Vergleich der Mittelwerte der präoperativen Proteinwerte in g/l der beiden Subkollektive.....	62
Tabelle 31: Eingriffsdauer der OP in Minuten in Bezug auf die Subkollektive	62
Tabelle 32: Zugangsweg der Operation in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	63
Tabelle 33: Enden der Anastomose in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	63
Tabelle 34: Nahttechnik der Anastomose in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	64
Tabelle 35: Kaliber des Klammernahtgerätes in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	64
Tabelle 36: Stomaanlage in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	65
Tabelle 37: Schwere der Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf das Vorhandensein eines Stomas	65
Tabelle 38: intraoperative Erythrozytenkonzentratgabe in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	66
Tabelle 39: Transfusion von Plasmaprodukten in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	66
Tabelle 40: postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen	67
Tabelle 41: intraoperative Hypotonie in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen	67

Tabelle 42: präoperative Anämie in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	68
Tabelle 43: präoperativer Hämoglobinwert im Vergleich der beiden Subkollektive ...	68
Tabelle 44: Abdominalchirurgische Voroperationen in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	69
Tabelle 45: Nikotinkonsum in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	69
Tabelle 46: aktiver oder beendeter Alkoholabusus in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	70
Tabelle 47: Vergleich der Mittelwerte des BMI in Bezug auf beide Subkollektive	70
Tabelle 48: BMI ≤ 30 m ² /kg in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	71
Tabelle 49: Statistische Ergebnisse der kontinuierlichen Parameter	72
Tabelle 50: bivariate und multivariate Analysen der Assoziation zwischen potentiellen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	72

Zusammenfassung

Kolorektale Karzinome stehen an zweiter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen beim Mann und an dritter Stelle bei Krebserkrankungen der Frauen. Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen die operative Resektion, wenn möglich mit Kontinuitätswiderherstellung. Anastomoseninsuffizienzen nach operativer Resektion von Rektumkarzinomen zählen bis heute zu den gefürchtetsten Komplikationen der Allgemeinchirurgie. Ziel dieser Arbeit ist es, Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen zu detektieren und bereits in der Literatur beschriebene Risikofaktoren am vorliegenden Patientenkollektiv zu überprüfen.

Retrospektiv wurden Daten von Patienten erhoben, die im Zeitraum vom 01.01.2008 zum 31.12.2016 an der Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden und simultan eine Kontinuitätswiderherstellung erhielten. Das Überprüfen potentieller Risikofaktoren für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen wurde mittels bivariater Analysen durchgeführt, wobei die Parameter der Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz mit denen der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz verglichen wurden. Daraufhin wurden die signifikanten Risikofaktoren in ein logistisches Regressionsmodell eingebunden, um deren Unabhängigkeit zu kontrollieren.

Von 277 Patienten, darunter 181 Männer und 96 Frauen, wurden Daten erhoben. 36 Patienten waren postoperativ von einer Anastomoseninsuffizienz betroffen. Bei 29 operationspflichtigen Insuffizienzen entspricht dies einer Anastomoseninsuffizienzrate von 10,5%. In vorliegender Studie konnte eine Assoziation zwischen intra- und postoperativen EK-Transfusionen, intraoperativer Hypotonie, fehlendem Stoma, einem BMI > 30 kg/m², renalen Vorerkrankungen und Alkoholabusus in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz detektiert werden. Darüber hinaus waren ein BMI > 30 kg/m², Alkoholabusus und postoperative Erythrozytenkonzentrattransfusionen auch im logistischen Regressionsmodell signifikant und stellen somit unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen dar.

Durch die zahlreichen intraoperativen Risikofaktoren, auf die vor allem der Anästhesist Einfluss hat, liegt also das Outcome eines jeden Patienten nicht nur in

der Hand der Operateure sondern auch in der der anästhesiologischen Kolleginnen und Kollegen. Um diese Risikofaktoren so gering wie möglich zu halten, ist eine enge Zusammenarbeit beider Fachrichtungen sowohl intraoperativ als auch in der postoperativen Nachsorge von maßgeblicher Bedeutung, um das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz möglichst zu verhindern.

Abstract

Colorectal cancer is the second most common cancer in women and the third most common cancer in men. In most cases, surgical resection is the therapy of choice. Postoperative anastomotic leakages after surgical resection are the most feared complications in general surgery. The aim of this work is to detect risk factors for anastomotic leakages and to verify risk factors already described in the literature.

Retrospectively data were collected from patients who underwent surgery for rectal cancer with anastomosis at the Charité Campus Mitte and Campus Virchow-Klinikum in the period from 01.01.2008 to 31.12.2016. The identification of potential risk factors for the occurrence of anastomotic leakages was performed using bivariate analyses comparing the parameters of patients without anastomotic leakages with those of patients with anastomotic leakages. Subsequently, the significant risk factors were incorporated into a logistic regression model in order to control their independence.

Data were collected from 277 patients, including 181 men and 96 women. 36 patients were affected postoperatively by anastomotic leakage. This corresponds to a 10.5% anastomotic leakage rate for leaks who required surgical intervention. In this study several parameters such as intra- and postoperative blood transfusions, intraoperative hypotension, missing stoma, a BMI > 30 kg/m², pre-existing renal diseases and alcohol abuse could be identified as significant risk factors to develop an anastomotic leakage. In addition, a BMI > 30 kg/m², alcohol abuse and postoperative blood transfusions were also significant in the logistic regression model and thus represent independent risk factors for the occurrence of anastomotic leakages.

Based on the numerous anesthesiological parameters that have been detected as risk factors, it becomes clear that the outcome is not only determined by the surgical staff, but also by the anesthesiological colleagues. In order to avoid or minimize these risk factors, close cooperation between the two disciplines is of crucial importance prior to surgery, intraoperative and postoperative care in order to prevent the occurrence of anastomotic leakage.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zu kolorektalen Karzinomen

1.1.1 Epidemiologie

Mit etwa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt das kolorektale Karzinom in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau und die dritthäufigste Krebserkrankung des Mannes dar. Da die Erkrankung bei 90% der Patienten erst nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird und sich die Lebenserwartung der Bevölkerung stetig erhöht, vergrößert sich die Zahl der neu diagnostizierten Tumore. Das kolorektale Karzinom ist insgesamt die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland, nämlich die zweithäufigste bei Männern nach dem Lungenkarzinom, die dritthäufigste bei Frauen nach dem Mamma- und Lungenkarzinom¹. Die Lokalisation des Tumors verteilt sich auf die verschiedenen Darmabschnitte nicht gleich. Allgemein lässt sich sagen, dass die Lokalisationshäufigkeit nach distal zunimmt². Am häufigsten ist das Kolorektale Karzinom im Rektum (50%) und im Colon sigmoideum (30%) lokalisiert. Am seltensten tritt es im vom Colon transversum und Colon descendens (10%) und im Zökum sowie Colon ascendens (10%) auf.

1.1.2 Ätiologie

Das Risiko im Laufe des Lebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, hängt sowohl von genetischen Faktoren als auch vom individuellen Lebensstil ab. 95% aller kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome und entstehen auf dem Grund der Adenom-Karzinom-Sequenz. Das Entartungsrisiko eines Adenoms hängt von seinem histologischen Typ ab, wobei villöse Adenome das höchste Entartungsrisiko aufweisen, gefolgt vom tubulovillösen und vom tubulären Typ. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Adenom entartet, steigt sowohl, wenn die Größe 1 cm überschreitet, als auch, wenn die Anzahl der Adenome im Darm mehr als drei übersteigt².

Es gibt einige genetische Erkrankungen, die die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms begünstigen. Dazu zählen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) und die hamartomatösen Polyposis-Syndrome. Etwa 1% aller kolorektalen Karzinome bilden sich auf dem Grund der FAP³. Bei der FAP handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die vom Verlust des APC-Gens gekennzeichnet ist, welches sich auf dem langen Arm des Chromosoms 5q21 befindet. Durch Verlust

oder Mutation dieses Tumorsuppressorgens kommt es zu einer Bildung von bis zu 100 Polypen in Kolon und Rektum, deren Entartungsrisiko im Laufe eines Lebens bis zu 100% aufweist^{4,5}.

Genauso basiert das HNPCC-Syndrom, auch Lynch-Syndrom genannt, auf einem autosomal-dominanten Erbgang. Hierbei sind Gene des DNA-Mismatch-Reparatursystems defekt, wobei am häufigsten die Gene hMSH2 und hMLH1 betroffen sind. Dies führt zu Replikationsfehlern in der DNA, durch welche Tumore entstehen, welche überwiegend im rechten Hemikolon lokalisiert sind⁶. Das Lynch-Syndrom erhöht das Risiko für Neoplasien auch außerhalb des Kolons. Typische Manifestationen sind dabei das Endometriumskarzinom bei 27-71% der betroffenen Frauen, das Ovarialkarzinom zu 3-13%, das Magenkarzinom zu 2-13% und Urothelkarzinome zu 1-12%⁶.

Ebenso mit vermehrten Polypen und einem Entartungsrisiko assoziiert sind die hamartomatösen Polyposis-Syndrome. Dabei weist das Peutz-Jeghers-Syndrom ein Lebenszeitrisiko für kolorektale Karzinome von 40%, die juvenile familiäre Polyposis von 20-70% auf. Auch das Cowden-Syndrom geht mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einher⁵.

Kolorektale Karzinome treten familiär gehäuft auf. Daraus resultiert, dass Patienten, deren Angehörige 1. oder 2. Grades an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, ein um mindestens 1,7-fach erhöhtes Risiko aufweisen, eines zu entwickeln⁷.

Entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts stellen ebenfalls Risikofaktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms dar. Dabei ist vor allem die Colitis ulcerosa zu nennen, die vor allem in ihrer Form der Pancolitis ulcerosa im Laufe der Krankheitsjahre ein hohes Entartungsrisiko aufweist. Im Vergleich zur Colitis ulcerosa erkranken Patienten mit Morbus Crohn nicht häufiger an einem kolorektalen Karzinom^{8,9}.

Auch Ernährung und Lebensstil nehmen Einfluss auf die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms. Prädisponierende Faktoren sind dabei Tabak- und Alkoholkonsum sowie Adipositas. Eine fett- und fleischreiche sowie ballaststoffarme Ernährung ist ebenfalls als Risikofaktor zu betrachten, da die Nahrung den Darm langsamer passiert und die Darmschleimhaut somit den kanzerogenen Stoffen länger ausgesetzt ist¹⁰.

1.2 Rektumkarzinome

1.2.1 Allgemeines zu Rektumkarzinomen

Rektumkarzinome stellen 50% der kolorektalen Karzinome dar. Die Definition ihrer Lokalisation bezieht sich immer auf das jeweilige Rektumdrittel. So liegen Karzinome des oberen Rektumdrittels bei 12-16 cm ab ano, des mittleren Rektumdrittels bei 6-12 cm ab ano und des unteren Rektumdrittels bei unter 6 cm ab ano¹¹. Die Höhenangaben des Tumors beziehen sich auf die Messungen mit dem starren Rektoskop.

1.2.2 Klinik

Kolorektale Karzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch. Zu den typischen Symptomen gehören Stuhlveränderungen jeglicher Art wie Obstipationen, teilweise auch im Wechsel mit Durchfall, Tenesmen und Blutbeimengungen im Stuhl. Bei tiefliegenden Rektumkarzinomen besteht oft das Gefühl einer unvollständigen Stuhlentleerung. Es können durch eine Stenose im Rektum Bleistiftstühle auftreten. Auch Gewichtsverlust, vermehrtes nächtliches Schwitzen und subfebrile Temperaturen können Symptome sein¹². Schmerzen bis hin zum Ileus treten eher in fortgeschrittenen Stadien auf. Da die Hälfte aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen zusätzlich an Hämorrhoiden leiden, sollte bei rektalen Blutabgängen immer ein koloskopischer Karzinomausschluss erfolgen. Generell besteht bei einer Stuhlveränderung ab dem 50. Lebensjahr bis zum Beweis des Gegenteils ein Karzinomverdacht^{13,14}.

1.2.3 Diagnostik und Staging

Basisdiagnostik des kolorektalen Karzinoms ist die digital-rektale Untersuchung, bei der etwa 10% der Karzinome zu tasten sind. Diese Untersuchung erlaubt Aussagen über die lokale Tumorausbreitung und teilt sich nach Mason in fünf Stadien ein:

Stadium I: mobiler Tumor, der auf die Schleimhaut limitiert ist und gegenüber der Muscularis der Submucosa verschieblich ist

Stadium II: beweglicher Tumor in Bezug auf die Umgebung des Rektums, jedoch eingebrochen in die Rektumwand und zu dieser nicht verschieblich

Stadium III: Durchbruch aller Wandschichten mit leichter Behinderung der Beweglichkeit des Rektumschlauches gegenüber der Umgebung

Stadium IV: Tumor fixiert das Rektum

Stadium V: Vorliegen von Fernmetastasen

Zur weiteren obligaten Diagnostik zählt die komplette Koloskopie mit Entnahme von Biopsien der auffälligen Befunde. Mit der histologischen Aufarbeitung der Biopsien wird das Karzinom histologisch gesichert. Bei nicht durchführbarer Koloskopie, beispielsweise durch ein stenosierendes Geschehen, erfolgt eine Rektoskopie beziehungsweise Sigmoidoskopie ebenfalls inklusive Probenentnahmen. Da Adenokarzinome in bis zu 5% der Fälle synchron auftreten, ist die Suche nach einem malignen Zweitgeschehen unabdingbar. Da der oral gelegene Bereich des Primärtumors allerdings durch eine stenosierende Komponente meist schlecht einsehbar ist, wird hierbei auf andere radiologische Methoden zurückgegriffen. Dafür eignet sich eine CT- oder MR-Kolonographie. Vom Kolonkontrasteinlauf wird in der heutigen Zeit eher abgesehen, da die Ergebnisse keinen großen Stellenwert einnehmen und bei Stenosen die Gefahr eines Ileus besteht. Im Anschluss an die OP sollte eine komplette Koloskopie innerhalb von 3-6 Monaten erfolgen¹⁰.

Nach der Primärdiagnostik erfolgt das Tumorstaging, welches maßgeblichen Einfluss auf die Wahl der Therapie hat. Hierbei werden Informationen über Tumordinfiltrationstiefe, Ausbreitung und möglicherweise vorliegende Metastasen eingeholt. Mithilfe der Endosonographie lässt sich mit einer Sensitivität und Spezifität von 80-91% die Infiltrationstiefe des Tumors beurteilen. Beim präoperativen Staging-CT zeigt sich darüber hinaus genauer, inwieweit der Tumor die Darmwand bereits infiltriert hat und ob sich bereits eine Fernmetastasierung feststellen lässt. Weitere Basisdiagnostik stellen Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax in zwei Ebenen dar. Die Abdomen-Sonographie liefert mit einer Sensitivität von 63-86% und Spezifität von 98% Informationen über das Vorhandensein von Lebermetastasen. Bei eingeschränkter sonographischer Beurteilbarkeit der Leber oder unklaren Befunden sollte ein Mehrzeilen-CT des Abdomens zur weiteren Diagnostik hinzugezogen werden. Das Mehrzeilen-CT gibt darüber hinaus Aufschluss darüber, ob Metastasen resektabel sind, da erkennbar wird, inwieweit sie mit Hilusstrukturen, Lebervenen und der Vena cava korrespondieren¹⁰.

Obligat bei der präoperativen Diagnostik des Rektumkarzinoms ist die Durchführung einer starren Rektoskopie und einer MR-Untersuchung des Beckens. Bei der starren Rektoskopie zeigt sich, mit welchem Abstand der Tumor zur Linea dentata lokalisiert ist, was maßgeblich therapieentscheidend ist. Die MRT gibt als einzige radiologische

Bildgebung die Möglichkeit der sicheren Darstellung der mesorektalen Faszie und deren potentieller Infiltration, was wiederum wesentliche Bedeutung in der Therapiefindung hat¹⁰.

Um Informationen über den Befall der Lymphknoten zu erhalten, bieten radiologische Verfahren nicht die gewünschte Genauigkeit. Die CT hat für das Detektieren von Lymphknotenmetastasen nur eine Sensitivität von 70%¹⁰.

Als Tumormarker sollte präoperativ der CEA-Wert bestimmt werden. Dieser ist bei Erstdiagnose bei 30% der Patienten erhöht und ist im Therapieverlauf ein Marker für Rezidive. Falls der Verdacht besteht, dass entweder Blase oder Vagina, Adnexe und Uterus betroffen sind, empfiehlt sich die Durchführung einer Zystoskopie bzw. einer gynäkologischen Untersuchung zur weiteren Abklärung¹⁰.

Nach Abschluss des Stagings wird die TNM-Formel gebildet, die folgende Parameter einschließt: die Infiltrationstiefe des Tumors (T), den Befall regionärer Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt die Stadieneinteilung nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer), mit der sich prognostische Aussagen treffen lassen. Nach histologischer Aufarbeitung des postoperativen Tumorsektates wird die TNM-Klassifikation um die Parameter der Lymphgefäßinvasion (L), der Veneninvasion (V) und des Differenzierungsgrades (G) erweitert.

Im Folgenden werden die einzelnen Stadien der TNM-Klassifikation und die daraus resultierenden Stadien nach UICC dargestellt.

T Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor
- T1 Tumor infiltriert die Submucosa
- T2 Tumor infiltriert die Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

N Regionäre Lymphknoten

- Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
 N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
 N2 Metastasen in ≥ 4 regionären Lymphknoten

M Fernmetastasen

- Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
 M0 Keine Fernmetastasen
 M1 Fernmetastasen

Tabelle 1: UICC Stadien

UICC-Stadium	T	N	M
I	T1, T2	N0	M0
II	T3, T4	N0	M0
III	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	jedes N	M1

1.2.4 Therapie

1.2.4.1 Operative Therapie

Die Therapie des Rektumkarzinoms ist maßgeblich von der TNM-Klassifikation abhängig sowie von der Höhe des Rektumkarzinoms und wird individuell an die Situation des Patienten angepasst. Die operative Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt in erster Linie in kurativer Absicht mit Entfernung des gesamten Primärtumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand (R0-Resektion) inklusive der gesamten oder partiellen Exzision des Mesorektums einschließlich des regionären Lymphabflussgebietes¹⁰. Folgende Operationsverfahren sind beim Rektumkarzinom in Erwägung zu ziehen, wobei auch hierbei die Entscheidung immer individuell unter Berücksichtigung von Tumorinfiltration, Beziehung zur Linea dentata und Sphinkterfunktion getroffen werden muss:

- (tiefe) anteriore Rektumresektion
- abdomino-perineale Rektumexstirpation¹⁰

Bei Rektumkarzinom des oberen Drittels ist die OP der Wahl die anteriore Rektumresektion. Darunter fällt die Durchtrennung der A. mesenterica inferior sowie der V. mesenterica inferior am unteren Rand des Pankreas, die partielle mesorektale

Exzision, die Schonung der autonomen Nervenstränge des Plexus hypogastricus und Plexus pudendus und die Einhaltung der geforderten Sicherheitsabstände von 5 cm zum gesunden Gewebe (R0-Resektion)¹⁰. Um eine Tumoraussaat zu vermeiden, erfolgt die Tumorsektion en-bloc und in „No-Touch-Technik“. Die Darmkontinuität wird bei dieser Operation durch die Anlage einer kolorektalen Anastomose wiederhergestellt und ist somit kontinenzerhaltend.

Bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels wird eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. Die Darmkontinuität wird bei dieser Operation durch die Anlage einer kolorektalen, koloanal oder kolopouchanal Anastomose gewährleistet und ist somit ebenfalls kontinenzerhaltend. Im Gegensatz zur anterioren Rektumresektion wird bei der tiefen Rektumresektion das komplette Mesorektum entfernt. Der Sicherheitsabstand zum Gesunden sollte sich bei low-grade-Tumoren auf 2 cm belaufen, bei high-grade-Tumoren auf 5 cm^{10,15}.

Auf die abdomino-perineale Rektumexstirpation wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen, da sie in der vorliegenden Arbeit keine weitere Relevanz hat.

Im Falle einer Metastasierung besteht im Falle einer möglichen R0-Resektion die Indikation zur operativen Entfernung der Lungen- bzw. Lebermetastasen. Für die Resektabilität von Lebermetastasen gelten folgende Kriterien:

- es darf kein nicht resezierbarer Tumor außerhalb der Leber feststellbar sein
- es sind weniger als 70% des Lebergewebes betroffen
- es sind weniger als 3 Lebervenen und weniger als 7 Lebersegmente betroffen
- es besteht weder eine Leberinsuffizienz noch –zirrhose im Sinne einer Child B oder C Klassifikation
- es bestehen keine relevanten Komorbiditäten¹⁰

Sowohl die anteriore als auch die tiefe anteriore Rektumresektion lassen sich mit unterschiedlichen Zugangswegen operieren. Neben dem konventionell offenen Zugang mittels Laparotomie stehen dem Operateur minimal-invasive Methoden zur Verfügung wie der laparoskopische oder transanale Zugang. Dabei gewinnt die transanale minimal-invasive Chirurgie (TAMIS) immer mehr an Bedeutung. Bei der

transanalen TME (totale mesorektale Exzision), einem Hybridverfahren, kommt sowohl ein laparoskopischer als auch ein transanaler Zugang zum Einsatz. Obwohl der minimalinvasive Zugangsweg wegen verkürzter postoperativer Aufenthalte, geringerer Schmerzen und rascherer Mobilität der Patienten bevorzugt werden sollte, muss diese Entscheidung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, abdominellen Voroperationen und BMI des Patienten getroffen werden.

1.2.4.2 Radiochemotherapie

1.2.4.2.1 Neoadjuvant

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist laut Leitlinie sowohl beim UICC-Stadium II sowie III indiziert. Dabei ist das Ziel, den Tumor von einem nicht-resezierbaren in einen resezierbaren zu konvertieren, um so postoperativ eine R0-Situation herzustellen. Dieses „Downsizing“ wird durch die Kombination von 5-FU-basierter Chemotherapie mit konventioneller Radiotherapie perfektioniert. Bei Tumoren mit einer T3 bzw. N+ Klassifikation ist die Kurzzeitbestrahlung der präoperativen Radiochemotherapie gleichzusetzen¹⁰.

1.2.4.2.2 Adjuvant

Eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgt, um das Risiko eines Lokalrezidivs möglichst gering zu halten. Falls bereits im Vorfeld eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgt ist, indiziert dies nach Leitlinie auch immer eine adjuvante Radiochemotherapie. Voraussetzung hierfür ist die R0-Resektion und die konkrete Bestimmung des Lymphknotenstatus postoperativ mittels Entnahme und Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten. Für ein Stadium III ist eine adjuvante Therapie immer indiziert. Für das Stadium II muss eine adjuvante Therapie individuell erwogen werden¹⁰.

1.3 Anastomosen

1.3.1 Anastomosenheilung

Die Heilung einer Anastomose unterscheidet sich prinzipiell nicht wesentlich von der allgemeinen Wundheilung. Sie folgt dabei den üblichen Phasen der Wundheilung:

- 1) Substratphase mit Exsudations- und Resorptionsphase
- 2) Proliferationsphase
- 3) Differenzierungsphase

Die exsudative Phase beginnt durch Austritt von Blut, wobei durch Kontakt der Thrombozyten mit dem umliegenden Gewebe die Blutgerinnung einsetzt und es zur

Bildung einer Fibrinschicht kommt. Daraufhin werden Zytokine und Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, die chemotaktische, proliferationsstimulierende und vasoaktive Kaskaden in Gang bringen. Dazu gehören unter anderem PDGF (platelet derived growth factor), TGF-beta (transforming growth factor), PAF (platelet activated factor) sowie Fibronectin und Serotonin. Die Ausschüttung dieser Substanzen bewirkt die Einwanderung von unabdingbaren Zellen für die Wundheilung: Makrophagen, polymorphkernige sowie neutrophile Granulozyten, Monozyten und Fibroblasten. Freigesetzte Kollagenasen bauen daraufhin nekrotisches Gewebe ab. Die Substratphase erstreckt sich vom 1. bis zum 4. Tag¹⁶.

In der Proliferationsphase, die sich vom 5. bis zum 14. Tag erstreckt, ist die Anastomose am vulnerabelsten. Durch Kollagenasen erfolgt ein Abbau des Gewebes, wobei die Neusynthese des Kollagens noch nicht ausreichend fortgeschritten ist, um den nötigen Halt zu gewährleisten. In dieser Phase wird die Haltefunktion der Anastomose nur vom chirurgischen Nahtmaterial bestimmt. Diese kritische Phase liegt zwischen dem 5. und 8. postoperativen Tag. Die zwei Hauptakteure dieser Phase sind die Fibroblasten, zuständig für die Kollagensynthese, und die Endothelzellen, die durch Aussprossung Neoangiogenese bewirken, was für die Heilung der Anastomose maßgeblich von Bedeutung ist^{16,17}.

Die Differenzierungsphase, welche die letzte Phase der Wundheilung darstellt, erstreckt sich über 4-5 Wochen. In dieser Phase wird das Kollagen III durch das stabilere Kollagen I ersetzt, welches dann letztendlich das Gewebe der Narbensubstanz ist.

Der anatomische Aufbau der Darmwand hat für die Heilung der Anastomose eine essentielle Bedeutung. Jede einzelne Schicht nimmt dabei einen besonderen Stellenwert an. Die Submucosa trägt bis zum 12. postoperativen Tag die eigentliche Haltefunktion der Anastomose. Die Serosa gewinnt hingegen in der späten Wundheilung an Relevanz. Durch die Vielzahl an Enzymen in dieser Schicht besitzt sie eine hohe regenerative Potenz. Daher ist es unabdingbar, dass die Anastomose vollständigen Kontakt zur Serosa hat. Generell ist bei der Anfertigung einer Anastomose darauf zu achten, dass sie spannungsfrei gelegt wird, um die Mikrozirkulation nicht zu unterbrechen. Nur so kann eine vollständige Wundheilung erfolgen¹⁷.

1.3.2 Anastomosentechniken

Nach Abschluss der Tumorsektion werden die beiden Darmenden durch eine Anastomose wieder verbunden. Dabei ist in jedem Fall auf vollkommene Spannungsfreiheit der beiden Darmschlingen zu achten, was durch weitere Mobilisation erreicht werden kann. Dabei ist insbesondere auf den Erhalt der Gefäße zu achten, da sowohl Makro- als auch Mikroperfusion für die Anastomosenheilung von großer Bedeutung ist¹⁸. Die Anastomose wird entweder durch eine manuell gefertigte Naht angelegt oder durch Klammernahtgeräte, den sogenannten Staplern. Die Handnaht erfolgt meist durch eine zweireihige, fortlaufende Naht mit resorbierbaren monofilen Fäden⁹. Die fortlaufende Naht hat den Vorteil einer gleichmäßigen Druckverteilung auf das Darmgewebe, was somit Nekrosen vorbeugt. Unterschieden werden Anastomosen durch die jeweiligen Enden, die sie verbinden (End-zu-End, Seit-zu-End, Seit-zu-Seit und End-zu-Seit). Im Falle von Seitanastomosen enden die jeweiligen Darmschenkel blind¹⁹. Um eine verbesserte Funktionalität der Anastomose zu erreichen, gibt es die Möglichkeit einer Pouch-Anlage. Hierfür wird aus der proximalen Darmschlinge ein Pouch gebildet, der anschließend mittels Klammer- oder manueller Naht mit dem distalen Darmende anastomosiert wird²⁰. Der Pouch kann dabei den Vorteil haben, dass er durch die vorausgesetzte Seit-zu-End-Anastomose mit einer verbesserten Blutversorgung einhergeht. Darüber hinaus wird dem Pouch zugeschrieben, die durch die radikale Resektion freigewordene Räume zu füllen und somit die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Hämatom- oder Abszessbildung zu reduzieren¹⁸.

Klammernahtanastomosen werden bevorzugt bei tiefen Anastomosen im mittleren und unteren Rektumdrittel angefertigt, da hier die manuelle Erreichbarkeit für eine Handnaht nicht gegeben ist²¹. Bei den Klammernahtgeräten wird zwischen linearen und zirkulären Staplern unterschieden. Lineare Stapler verschließen die Darmschlinge auf Höhe der späteren Anastomose, wobei zirkuläre Klammernahtgeräte die eigentliche Anastomose durch das Auslösen einer Klammernahtreihe bilden⁹. Der Stapler besteht aus einem Abschussapparat, der per anal eingeführt wird, und einer Andruckplatte, welche von aboral Kontakt mit dem Abschussapparat aufnimmt. Durch Auslösen des Gerätes wird die Klammernahtreihe gefertigt¹⁹. Klammernahtgeräte haben den Vorteil nur geringe Nahtreaktionen zu verursachen, sowie eine nahezu atraumatische und gleichmäßig adaptierte Anastomose herzustellen. Des Weiteren wurde in einigen Studien dargestellt, dass

sich die Operationszeiten durch maschinelle Klammernahtgeräte verkürzt^{12,18}. Nach Anfertigung der Anastomose wird diese intraoperativ auf Dichtigkeit getestet.

Bei besonders gefährdeten oder tiefliegenden Anastomosen wird ein Stoma als protektive Maßnahme der Anastomose vorgeschaltet²²⁻²⁴.

1.3.3 Definition und Bedeutung der Anastomoseninsuffizienz

Die Definition der Anastomoseninsuffizienz ist in der Literatur nicht eindeutig. Bruce et. al²⁵ haben in einem Review aufgezeigt, dass in 53 Studien insgesamt 29 verschiedene Definitionen einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben werden. Die International Study Group of Rectal Cancer haben 2010 eine Definition veröffentlicht, die jedoch auch in der nachfolgenden Literatur keine große Resonanz erhielt. Sie definierten die Anastomoseninsuffizienz wie folgt: „*a communication between the intra- and extraluminal compartments owing to a defect of the integrity of the intestinal wall at the anastomotic site*“²⁶.

Bei der Anastomoseninsuffizienz handelt es sich also um eine Undichtigkeit der chirurgisch verbundenen Darmlumina. In der Literatur werden Anastomoseninsuffizienzraten von 1,25 - 27,2% angegeben^{23,27-93}. Die erheblichen Unterschiede ergeben sich aus der bereits angesprochenen Divergenz der Definitionen, sowie der angewandten diagnostischen Mittel. Je nachdem, in welcher Höhe die Anastomose angelegt wurde, variiert die Rate stark. Generell gilt, dass eine Anastomose gefährdeter ist, je weiter distal sie gelegen ist.

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine der gefürchtetsten Komplikationen der kolorektalen Chirurgie, da sie mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht^{26,31,45,67,73,76,79,94}. Die Mortalitätsraten werden in der Literatur zwischen 5%-39,3% angegeben^{24,28,34,37-40,45,46,55,58,60,70,85,95-97}. Auch das onkologische Outcome ist für Patienten mit Anastomoseninsuffizienz schlechter, da eine Insuffizienz das Risiko erhöht, ein Rezidiv zu entwickeln^{30,41,43,50,57,61,74,87,95,98}. Die Anastomoseninsuffizienz korreliert außerdem mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verglichen mit Patienten, die postoperativ keine Insuffizienz entwickeln^{38,39,65,91,99}. Neben der Belastung für die Patienten durch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt entstehen dem Gesundheitssystem vermehrte Kosten, was also auch einen wirtschaftlichen Faktor hinzufügt^{26,76}.

Klinisch kann sich eine Anastomoseninsuffizienz auf vielfältige Weise zeigen. Oftmals geht sie mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten einher sowie abdominellen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Abdomen. Diagnostisch wegweisend ist Austritt von trübem, übelriechendem Sekret aus den liegenden Wunddrainagen. Begleitend können Fieber, Tachypnoe, Hypotonie und steigende Infektparameter wie Leukozyten und CRP auftreten. Das worst-case Szenario einer Anastomoseninsuffizienz ist die generalisierte Peritonitis mit konsekutiver Sepsis und multiplem Organversagen, welches potentiell lebensbedrohlich ist.

Eine Anastomoseninsuffizienz wird in den meisten Fällen mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert. Goldstandard ist hierfür ein CT mit Kontrastmittel, auf welchen man potentiellen KM-Austritt aus dem Anastomosendefekt sehen sowie die Größe des Defektes bestimmen kann¹⁰⁰. Ebenfalls mit CT zu diagnostizieren ist ein abdomineller Abszess oder eine Fistelbildung, die in einigen Fällen mit einer AI einhergehen. Neben der CT steht dem behandelnden Arzt auch der Kolonkontrasteinlauf als Diagnostikum zur Verfügung, welcher jedoch aufgrund seiner geringen Sensitivität von 54% im Gegensatz zum CT mit 89% als zweitrangig zu betrachten ist⁵⁵.

Die therapeutischen Maßnahmen der Anastomoseninsuffizienz hängen maßgeblich von ihrer klinischen Manifestation sowie vom Schweregrad der Insuffizienz ab. In der Literatur werden dabei drei Grade unterschieden, die vom therapeutischen Interventionsdrang bestimmt werden.

- Grad A = keine invasive therapeutische Intervention notwendig
- Grad B = erfordert therapeutische Intervention ohne Revisionsoperation
- Grad C = erfordert Revisionsoperation^{26,101}

Eine weitere Klassifikation unterteilt die Anastomoseninsuffizienzen ausschließlich in minor und major leakage. Bei einem minor leakage handelt es sich um eine Anastomoseninsuffizienz, die konservativ behandelt werden kann, bei einem major leakage ist eine operative Intervention erforderlich^{100,102}.

Bei einem kleinen Defekt der Anastomose und nur lokaler Peritonitis ist eine intravenöse Breitbandantibiotikabehandlung unter strenger Observation des weiteren klinischen Verlaufs sowie engmaschiger Laborkontrollen indiziert²². Wenn sich im CT

ein Abszess zeigt, sollte dieser, nach Möglichkeit radiologisch gestützt, drainiert werden. Voraussetzung dafür ist, dass der Patient hämodynamisch stabil ist und keine Zeichen einer generalisierten Peritonitis aufweist. Dies hat eine Erfolgsrate von ca. 80%¹⁰³. Eine endoskopische Interventionsmöglichkeit besteht durch Anlage eines Vakuum-assoziierten Schwamms, der durch den Sog einer Pumpe die lokale Insuffizienzhöhle drainieren kann¹⁹. Bei größeren Defekten der Anastomose sowie einer generalisierten Peritonitis ist immer eine Revisionsoperation mit Spülung der kontaminierten Bauchhöhle und potentieller Auflösung der Anastomose erforderlich^{9,100}. Je nach lokalen Entzündungsverhältnissen kann eine Neuanlage der Anastomose durch Resektion der nekrotischen Darmanteile sowie weiterer Mobilisation erwogen werden. Protektiv sollte ein Stoma vorgeschaltet werden, sollte dieses nicht schon vorhanden sein. Sollte der Patient eine tiefgelegene Anastomose haben, deren Dehiszenz mehr als 50% aufweist sowie eine generalisierte Peritonitis, so wird in den meisten Fällen operativ eine Hartmannsituation mit Enterostoma und Blindverschluss der Darmschlinge hergestellt²². Das Vorhandensein einer rektovaginalen Fistel ist immer eine Indikation zur Relaparotomie¹⁰⁰.

1.4 Derzeitiger Forschungsstand

Die Anastomoseninsuffizienzraten werden in der Literatur mit unterschiedlichen Werten angegeben.

Tabelle 2: Anastomoseninsuffizienz-Raten in der Literatur

Autor	Insuffizienz-Rate	Eingeschlossene Lokalisationen
Matthiesen et. al ¹⁰⁴	19,2%	Rektum
Law et. al ¹⁰⁵	10,2%	Rektum
Vignali et. al ¹⁰⁶	2,9%	Rektum
Peeters et. al ¹⁰⁷	11,6%	Rektum
Folkesson et. al ¹⁰⁸	9%	Rektum
Rullier et. al ¹⁰⁹	12%	Rektum
Eriksen et. al ³¹	11,6%	Rektum
Pera et. al ³³	10,6%	Rektum
Eberl et.al ³⁵	10,4%	Rektum
Karaniya et. al ³⁶	17,4%	Rektum
Choi et. al ³⁹	1,8%	Kolon und Rektum
Platell et. al ⁴⁰	2,4%	Kolon und Rektum
Hirsch et. al ⁵²	1,25%	Rektum

Die teilweise große Divergenz der Insuffizienzraten in der angegebenen Literatur lässt sich durch viele Faktoren erklären. Einerseits wird die Anastomoseninsuffizienz in den jeweiligen Studien teilweise verschieden definiert. So gibt es Untersuchungen, die nur klinisch apparente Anastomoseninsuffizienzen detektiert haben und welche, die auch klinisch unauffällige, jedoch radiologisch gesicherte Anastomoseninsuffizienzen mit einbezogen haben. Ein weiterer Punkt sind die eingeschlossenen Lokalisationen (Rektum vs. Kolon und Rektum) sowie die OP-Indikation der vorangegangenen OP (maligne vs. benigne). Hier könnten signifikante Unterschiede auftreten, die den Vergleich der Studien untereinander problematisch machen.

Die in der Literatur angegebenen Risikofaktoren sind vielfältig und je nach Studienentwurf unterschiedlich bewertet. Die Risikofaktoren lassen sich grob in

patientenspezifische, OP-spezifische und tumor- und anastomosenspezifische unterteilen.

Bei patientenspezifischen Risikofaktoren handelt es sich um Faktoren, die der Patient noch vor der OP mitbringt und die nicht veränderlich sind. Dazu gehören das Geschlecht, Komorbiditäten und daraus abgeleitet der ASA-Score, eingenommene Medikamente, BMI und die Einnahme von Noxen wie Tabak oder Alkohol. Als statistisch signifikante Risikofaktoren ergaben sich in den Studien männliches Geschlecht^{27-29,31,37,44,48,67,69-72,74-76,78,84,86,92,109-112}, höheres Alter^{69,86,87,97}, ein BMI > 25^{34,67,74,111,113}, Diabetes mellitus^{27,106}, ein ASA-Score von III oder höher^{27,28,34,39,42,72,110,111,114}, die präoperative oder perioperative Einnahme von Corticoidsteroiden^{23,38,42,78,88,89,110}, Tabakkonsum^{27,71,111,115-117} und Alkoholkonsum^{111,114,116}.

Operationsspezifische Risikofaktoren beinhalten die Dauer der OP, intraoperativen Blutverlust bzw. nötige Bluttransfusion, intraoperativen Blutdruckabfall und die Dringlichkeit der OP (Notfall vs. Elektiv). Vorangegangene Studien zeigten, dass es sich bei OP-Dauer >2h^{37,114} bzw. > 3h^{23,34,42,44,77,91,97}, intraoperativen Bluttransfusionen^{24,38,42,48,77,86,91,92,97,111,112,114,118}, intraoperativer Hypotonie⁹⁷ und Notfalloperationen^{24,28,39,111,119} um Risikofaktoren handelt.

Bei den tumor- bzw. anastomosenspezifischen Parametern ergaben sich tiefe Anastomosen^{26,31,39,40,48,69,87,106,109,115,120}, fortgeschrittenes Tumorstadium^{29,92,111,120}, Seit-zu-End-Anastomosen⁷⁵, ein größeres Kaliber des Staplers¹²¹, Größe des Tumors über 3 cm¹¹¹, über 4 cm⁷² bzw. über 5 cm^{35,118} und neoadjuvante Radiotherapie^{26,31,39,68,92,93,97,111} als Risikofaktoren. In keiner Studie konnte eine statistische Signifikanz in Bezug auf die Vorgehensweise der OP (laparoskopisch vs. offen)^{53,80,122} oder auf die Anastomosentechnik (Handnaht vs. Stapler)^{18,38,111,123,124} gefunden werden.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz nach operativer Resektion eines Rektumkarzinoms zu bestimmen. Die Anastomoseninsuffizienz ist bis heute eine der schwerwiegendsten Komplikationen in der kolorektalen Chirurgie mit erhöhter Morbidität und Letalität. Daher ist es von Interesse, diese Komplikation in Zukunft möglichst zu verhindern

beziehungswiese das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz bereits im Vorfeld abschätzen zu können, um so das OP-Risiko für jeden Patienten individuell bestimmen zu können und gegebenenfalls postoperativ engmaschiger zu kontrollieren.

In der vorliegenden Arbeit sollten signifikante Risikofaktoren existenter Studien am vorliegenden Kollektiv überprüft und diskutiert werden.

Dafür wurden retrospektiv in Korrelation zum Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz klinische sowie demografische Parameter von Patienten zweier Standorte eines zertifizierten Darmzentrums untersucht.

2 Methoden

2.1 Studienentwurf

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive klinische Studie angelegt. Dafür wurden in der Tumordokumentationsbank des Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) Patienten ermittelt, die aufgrund eines Rektumkarzinoms eine operative Rektumresektion erhielten. Eingeschlossen wurden Patienten, die sowohl in der Charité Campus Mitte als auch am Campus Virchow-Klinikum operiert wurden. Um eine möglichst hohe Fallzahl zu erreichen wurde das Zeitintervall von acht Jahren, vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2016, festgelegt. Anhand dieser Kriterien ergab sich eine Fallzahl von $n = 318$. Im Anschluss daran wurden unter Angabe von Patientennamen, Geburtsdatum und OP-Datum die Patientenakten über das Zentralarchiv der Charité bestellt. Daraufhin wurde das Patientenkollektiv auf Übereinstimmung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie überprüft.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten,

- die eine Operation nach Hartmann mit Anlage eines Deszendostomas und Blindverschluss des Rektumstumpfes erhielten.
- deren Lokalisation des Karzinoms außerhalb des Rektums war.
- die außerhalb der beiden Klinikstandorte Charité Campus Virchow und Campus Mitte operiert wurden.
- deren Patientenakten durch Ausleihe an Dritte bzw. noch nicht erfolgter Archivierung nicht bestellt werden konnten.

$N = 42$ Patienten erfüllten mindestens ein Ausschlusskriterium und wurden im weiteren Verlauf nicht weiter berücksichtigt.

Im Vorfeld wurde ein Erhebungsbogen erstellt, der sowohl demographische, patientenbezogene als auch tumorspezifische Daten enthält sowie die in der Literatur erwähnten potentiellen Risikofaktoren beinhaltet. Anhand dieses Erhebungsbogens und unter Einsicht der Patientenakte sowie des Krankenhaussoftware SAP wurden die Parameter für jeden Patienten erhoben und in eine Excel-Tabelle exportiert.

2.2 Erhebungsbogen

Tabelle 3: Erhebungsbogen

Erhobene Variable	Einheitsmaß/Variablen
Patientenname	-
Geburtsdatum	Datum
Geschlecht	männlich weiblich
Krankenhausaufenthalt	In Tagen
Alter bei OP	In Jahren
Diagnose/Lokalisation	Adenokarzinom des Rektums Adenokarzinom des rektosigmoidalen Übergang
OP-Verfahren	Offen Minimal-invasiv
R0-Status	Ja Nein
TNM Formel	-
Tumorstadium nach UICC	I II III IV
Metastasen	Ja Nein
Lokalisation der Metastasen	Lunge Leber Peritoneum Ovarien Nebenniere
Lokalisation des Tumor ab ano	in cm
Tumorlokation nach Rektumdrittel	Oberes Drittel Mittleres Drittel Unteres Drittel
Tumorgröße	in cm

Dringlichkeit der OP	Notfall
	Elektiv
Eingriffsdauer	in Minuten
Art der Anastomose	Descendorektal
	Coloanal
	Colon-J-Pouch-rektal
Enden der Anastomose	End-zu-End
	Seit-zu-End
Nahtmaterial	Klammernaht
	Handnaht
	Klammernaht mit zusätzlicher Handnaht
Kaliber der Klammernaht	25 mm
	29 mm
	33 mm
Anastomoseninsuffizienz	Ja
	Nein
Schwere der Anastomoseninsuffizienz	Minor leakage
	Major leakage
Tage bis zur Feststellung der Anastomoseninsuffizienz	in Tagen
Angelegtes Stoma	Ja
	Nein
Blutverlust während der OP	In ml
Bluttransfusion während der OP	Ja
	Nein
Plasmatransfusion während der OP	Ja
	Nein
Hypotonie während der OP (definiert als systolischer Blutdruck von < 80 mm/Hg)	Ja
	Nein
Probleme während der OP	Ja
	Nein
Antibiotikagabe perioperativ	Ja
	nein

Name des Antibiotikuma	-
Anzahl früherer abdomineller OPs	-
Nikotinabusus	Ja Nein
Packyears	in Jahren
Alkoholabusus	Ja Nein
Alkoholabususmenge	ml reiner Alkohol/Tag
Gewicht	in kg
Größe	in m
BMI	in m ² /kg
BMI über 30	Ja Nein
ASA Stadium	I
	II
	III
	IV
ASA-Stadium höher als II	Ja Nein
Entlassung lebend	Ja Nein
Verstorben an Anastomoseninsuffizienz	Ja Nein
Herzfrequenz 1-7. postoperativer Tag	-
Abdominelle Beschwerden 1.-7. postoperativer Tag	-
Medikation bei Entlassung	-
Auftreten eines abdominellen Abszesses bei Vorhandensein einer Anastomoseninsuffizienz	Ja nein
Fistelbildung bei Vorhandensein einer Anastomoseninsuffizienz	Ja Nein
OP-Dauer der Revisionsoperation	In min

OP-Technik der Revisionsoperation	-
Symptome der Anastomoseninsuffizienz	-
Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz	CT mit Kontrastmittel Kolonkontrasteinlauf Endoskopische Verfahren
Neoadjuvante Therapie	Ja Nein
Leberzirrhose	Ja Nein
Niereninsuffizienz	Ja Nein
Herzerkrankung	-
Lungenerkrankung	-
Zweitmalignom	-
pAVK	Ja Nein
Diabetes mellitus	Ja Nein
CRP präoperativ	In mg/dl
CRP 1-7. postoperativer Tag	In mg/dl
Serumkreatinin präoperativ	In mg/dl
Gamma-GT präoperativ	In U/l
Protein präoperativ	g/l
Albumin präoperativ	g/l
Hämoglobin präoperativ	g/dl
Hämoglobin postoperativ	g/dl
Leukozyten präoperativ	Anzahl/nl
Leukozyten 1.-7. Tag postoperativ	Anzahl/nl
Quick-Wert präoperativ	%

2.3 Datenerhebung

Anhand des Arztbriefes wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts mittels Berechnung der Differenz des Aufnahmetags und des Entlassungsdatums dokumentiert. Es wurde die OP-Technik und das OP-Datum erfasst sowie das Alter des Patienten am Operationstag. Weiterhin wurden dem Arztbrief Haupt- und Nebendiagnosen, der postoperative Verlauf inklusive potentiell aufgetretener Anastomoseninsuffizienz, die TNM-Klassifikation, das UICC-Stadium, die neoadjuvante Therapie, bei Metastasenbefall die Lokalisation der Metastasen und die Höhe des Tumors entnommen.

Aus dem Histologiebericht wurde die Größe des Tumors vermerkt sowie die im Arztbrief notierte TNM-Klassifikation überprüft und um die postoperativen Parameter erweitert.

Mithilfe des OP-Protokolls und des Operationsberichtes wurden folgende Daten erhoben: OP-Technik, OP-Dauer, Dringlichkeit der OP, Art der Anastomose, Technik der Anastomosenanlage, Nahtmaterial der Anastomose, Kaliber des Klammernahtgerätes sowie aufgetretene Probleme während der OP.

Das Anästhesieprotokoll diente der Erfassung der Vitalparameter des Patienten während der OP. Besonderes Augenmerk wurde auf eine mögliche Hypotonie während der OP, sämtliche Transfusionen von Blutbestandteilen und die Gabe von Medikamenten inklusive Antibiotika gelegt.

Mithilfe des präoperativen Anästhesieanamnesebogens wurden die grundlegenden Erkrankungen des Patienten eingetragen und mit den Nebendiagnosen des Arztbriefes verglichen. Des Weiteren wurden Angaben zu bisher stattgefundenen abdominalen Operationen notiert sowie Größe und Gewicht und der daraus berechnete BMI erfasst. Informationen über den Konsum von Tabak und Alkohol wurden ebenfalls erhoben.

Das präoperative anästhesiologische Konsil wurde weitestgehend zur Überprüfung der vorhandenen Nebenerkrankungen, der Größe und des Gewichts sowie der vorangegangenen abdominalen Operationen genutzt. Darüber hinaus wurde diesem Dokument der ASA-Score entnommen.

Anhand des Pflegeprotokolls wurde der postoperative Verlauf erfasst inklusive der Symptome, die klinisch auf eine Anastomoseninsuffizienz hinweisen sowie die Herzfrequenz vom 1. bis zum 7. postoperativen Tag.

Sämtliche Laborwerte wurden dem Krankenhaussoftware SAP entnommen.

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die Kodierung der eingetragenen Daten für die weitere Verarbeitung. Dafür wurde für ein ja/nein-Merkmal jeweils „0“ für „nein“ und „1“ für „ja“ eingetragen. Fehlende bzw. unbekannte Werte wurden mit der Kodierung „-99“ festgelegt.

Zur Untersuchung der potentiellen Risikofaktoren wurde das Gesamtkollektiv der Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. Verglichen wurden dabei die Patienten, die keine Anastomoseninsuffizienz im Rahmen ihres primären Krankenhausaufenthalts hatten (Kontrollgruppe) und Patienten, bei denen eine Anastomoseninsuffizienz auftrat (AI-Gruppe).

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden kardinalskalierte Variablen in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen bzw. Medianwerten sowie Minimum und Maximum zusammengefasst.

Um Aussagen über eine potentielle Assoziation der verschiedenen Variablen mit dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen treffen zu können, wurde zunächst unter Berücksichtigung des multiplen Testens bivariate Analysen durchgeführt. Diese erfolgten je nach Skalenniveau mittels T-Test für unabhängige Stichproben für kardinalskalierte Variablen und mittels Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte und ordinalskalierte Variablen. Bei Berechnungen mit einer geringen Stichprobenanzahl wurde anstatt des Chi-Quadrat-Tests der Exakte Test nach Fisher verwendet. Für jeden untersuchten Parameter wurde der p-Wert angegeben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Nach Selektion der Variablen, die in der bivariaten Analyse statistische Signifikanz erreichten, wurden diese in ein logistisches Regressionsmodell eingebunden. Die binäre abhängige Zielgröße war die „Anastomoseninsuffizienz (ja/nein)“. Die potentiellen Risikofaktoren bildeten die unabhängigen Einflussgrößen des Modells. In

der Methode des logistischen Regressionsmodells wurde die Option „Einschluss“ gewählt. Für jeden einzelnen Einflussfaktor wurde der p-Wert zusammen mit der Odds Ratio sowie dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall angegeben. P-Werte $< 0,05$ wurden auch im logistischen Regressionsmodell als signifikant betrachtet. Eine Odds Ratio (OR) > 1 stellte eine Risikoerhöhung dar während eine OR < 1 einen protektiven Effekt bedeutete.

3 Ergebnisse

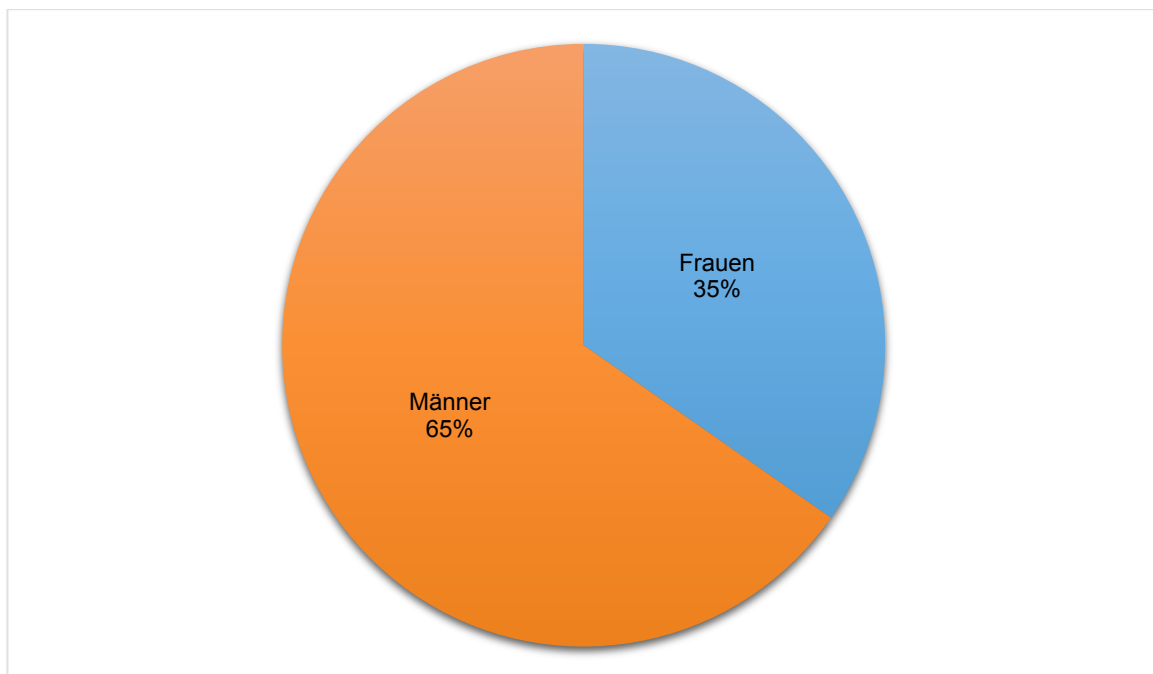
3.1 Statistische Ergebnisse

3.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 277 Patienten in die Studie eingeschlossen. Darunter waren 96 Frauen und 181 Männer, was einem Prozentsatz von 34,7% und 65,3% und einem Verhältnis von 1:1,88 entspricht.

Abbildung 1: Verteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht



Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation im Mittelwert 62,92 Jahre \pm 12,14 mit einem Median von 64 Jahren, einem Minimum von 27 und einem Maximum von 88 Jahren. In der folgenden Übersichtstabelle wird das mittlere Alter in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung des Alters bei OP in Jahren nach Geschlecht

Alter bei OP	Mittelwert + STD	Median (min-max)
Gesamtkollektiv n = 277	62,92 ± 12,14	64 (27-88)
Frauen n = 96	60,35 ± 13,9	59,5 (27-87)
Männer n = 181	64,29 ± 10,8	66 (30-88)

Wie in Tabelle 4 zu sehen ist, waren die Männer zum Zeitpunkt der OP um ca. 4 Jahre älter als die Frauen.

3.1.1.2 Vorerkrankungen

Von den 277 Patienten wiesen 57% mindestens eine relevante Vorerkrankung auf. Betrachtet man beide Geschlechter separat, so waren 35,4% der Frauen vorerkrankt. 68,5% der Männer litten an mindestens einer Vorerkrankung. Im Folgenden werden in der Tabelle die Vorerkrankungen organspezifisch sowie für die pAVK und den Diabetes mellitus abhängig vom Geschlecht weiter aufgeschlüsselt.

Tabelle 5: Vorerkrankungen des Patientenkollektivs abhängig vom Geschlecht

Vorerkrankung	Kardial	Pulmonal	Hepatisch	Renal	pAVK	Diabetes mellitus
Gesamtkollektiv n = 277	105 (37,9%)	20 (7,2%)	11 (4%)	32 (11,6%)	11 (4%)	61 (22%)
Frauen n = 96	22 (22,9%)	6 (6,2%)	3 (3,1%)	6 (6,2%)	0 (0%)	11 (11,4%)
Männer n = 181	83 (45,8%)	14 (7,7%)	8 (4,4%)	26 (14,3%)	11 (6%)	50 (27,6%)

Die größte Gruppe der Vorerkrankungen des Patientenkollektivs machten kardiale Erkrankungen aus, bei denen der arterielle Hypertonus die größte Rolle spielte. Die häufigste pulmonale Grunderkrankung war COPD, gefolgt vom Asthma bronchiale und pulmonalem Hypertonus. Bei den Lebererkrankungen ist an führender Stelle unabhängig von ätiologischer Genese die Leberzirrhose, bei den Nierenerkrankungen die chronische Niereninsuffizienz zu nennen. An der peripheren

arteriellen Verschlusskrankheit waren in der vorliegenden Studie nur Männer erkrankt. Diabetes mellitus machte die zweitgrößte Gruppe der Vorerkrankungen mit einem prozentualen Anteil des Gesamtkollektivs von 22% aus. Auch hierbei ist ein deutlicher prozentualer Überschuss an Männern mit Diabetes mellitus zu verzeichnen.

Eine weitere Betrachtung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten erlaubt die Sicht auf den ASA-Score. In der folgenden Tabelle wird das Patientenkollektiv in Bezug auf den jeweiligen ASA-Score abhängig vom Geschlecht betrachtet.

Tabelle 6: ASA-Score in Abhängigkeit des Geschlechts

ASA-Score	I	II	III	IV
Gesamtkollektiv n = 276	24 (8,7%)	155 (56%)	95 (34,3%)	3 (1,1%)
Frauen n = 95	12 (12,5%)	59 (61,4%)	24 (25%)	1 (1%)
Männer n = 181	12 (6,6%)	96 (53,0%)	71 (39,2%)	2 (1,1%)

Auch beim ASA-Score wird sichtbar, dass Männer in den höher klassifizierten ASA-Stadien III und IV den größeren prozentualen Anteil verzeichnen. Für das Gesamtkollektiv betrachtet war ein ASA-Stadium II mit 56% die am häufigsten vergebene ASA-Klassifikation.

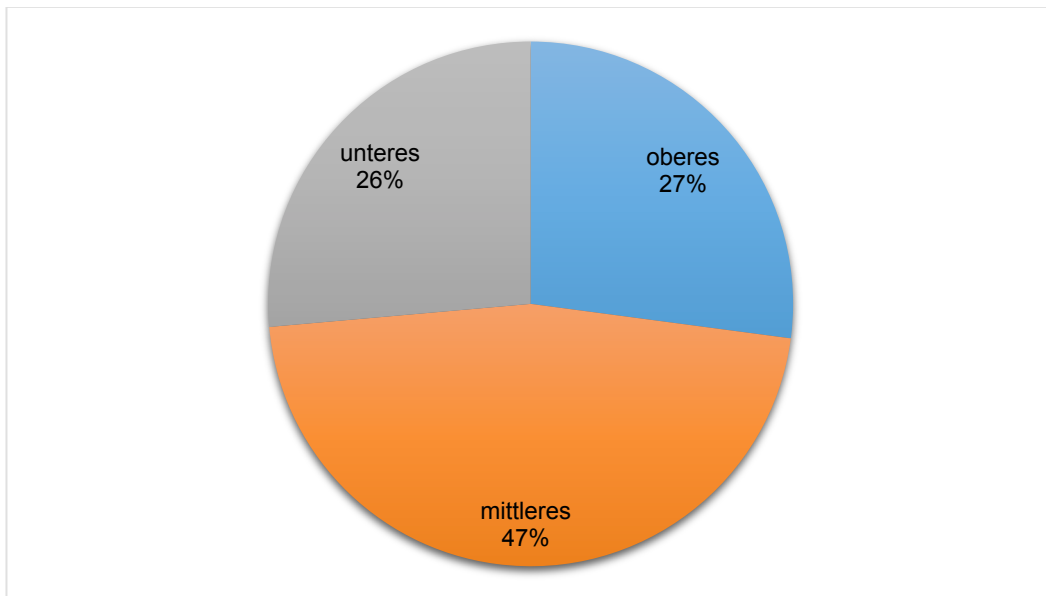
125 Patienten (45,5%) wurden anamnestisch bereits mindestens einmal abdominell operiert. Aufgrund welcher Diagnose die abdominellen Voroperationen stattfanden wurde in der Datenauswertung nicht berücksichtigt. Bei zwei Patienten gab es über Voroperationen keine Dokumentation, weshalb zwei fehlende Werte in der prozentualen Berechnung keine Berücksichtigung fanden.

3.1.1.3 Tumorspezifische Daten

Von den 277 Patienten hatten 256 Patienten (92,4%) ein Adenokarzinom des Rektums und 21 Patienten (7,6%) ein Adenokarzinom des rektosigmoidalen Übergangs.

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeit der Lokalisation der Tumoren des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Rektumdrittel. Bei 8 Patienten (2,9%) fehlte der Wert bezüglich der Tumorlokalisation.

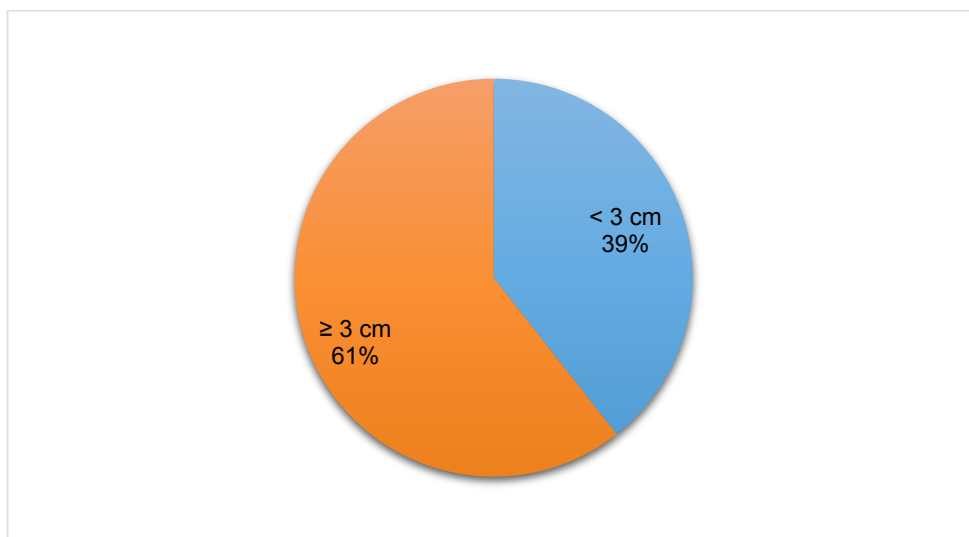
Abbildung 2: Lokalisation des Tumors in Bezug auf das Rektumdrittel



Die häufigste Lokalisation des Tumors war das mittlere Rektumdrittel mit 47%. Zu etwa gleichen Anteilen von jeweils 26% und 27% waren das untere und das obere Rektumdrittel betroffen.

Auf die Größe des Tumors gemessen im Patientenkollektiv verweist nachstehende Abbildung.

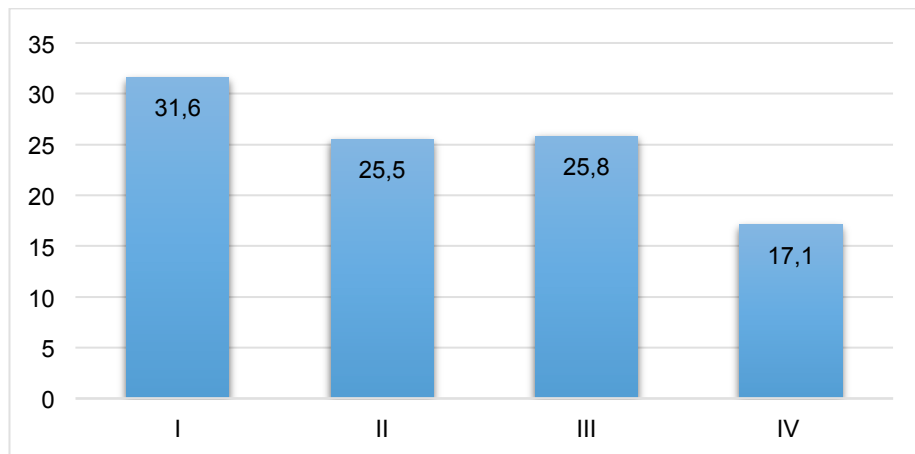
Abbildung 3: Tumorgröße im Patientenkollektiv



Bei 60,6% der Patienten, deren Daten für die Tumorgröße vorhanden waren, hatten einen Tumor mit einer Größe von ≥ 3 cm.

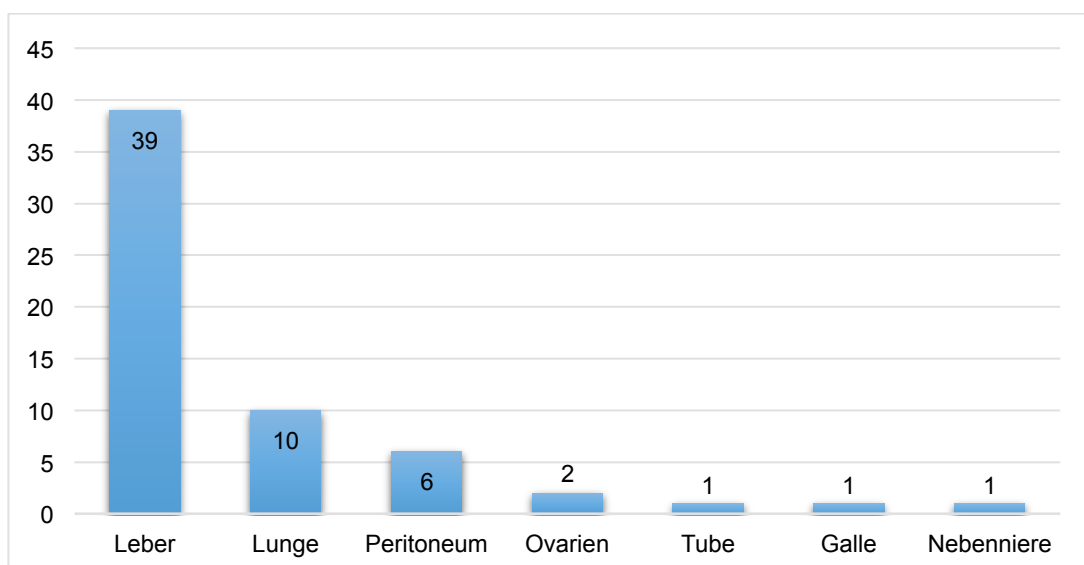
Die Verteilung des UICC-Stadiums, abgeleitet von der TNM-Formel, im Gesamtkollektiv wird anhand des folgenden Balkendiagramms erläutert.

Abbildung 4: Verteilung des UICC-Stadiums in %



87 Patienten wurden dem Stadium I zugeordnet, 70 dem Stadium II, 71 dem Stadium III und 47 dem Stadium IV. Daraus ergibt sich, dass bei 47 Patienten (17,1%) bereits eine Fernmetastasierung vorlag. Die absoluten Lokalisationshäufigkeiten der Metastasen werden in der anschließenden Graphik veranschaulicht.

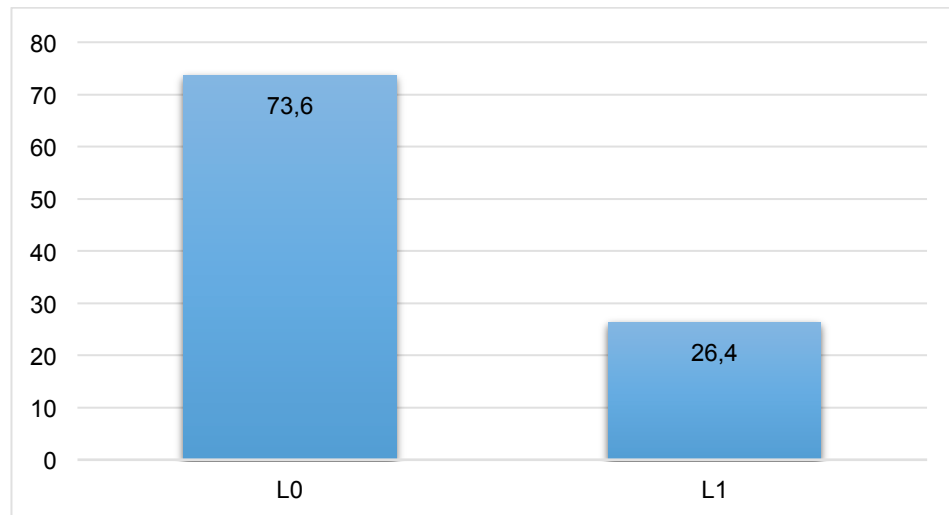
Abbildung 5: Absolute Häufigkeit der Metastasenlokalisation



Die Lokalisationen der Metastasen werden in absoluten Häufigkeiten angegeben, da Metastasen oftmals synchron an zwei oder mehr Lokalisationen auftreten und somit Mehrfachnennungen möglich sind.

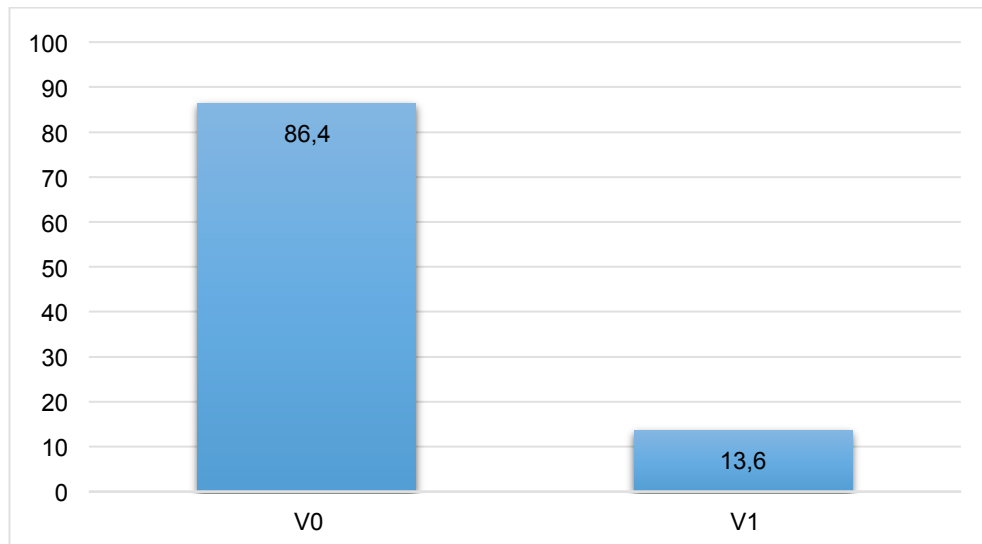
Die prozentuale Verteilung der Lymphgefäßinvasion der Tumore wird in Abbildung 6 unter Ausschluss von 46 fehlenden Werten dargestellt.

Abbildung 6: Lymphgefäßinvasion der Tumoren des Gesamtkollektivs in %



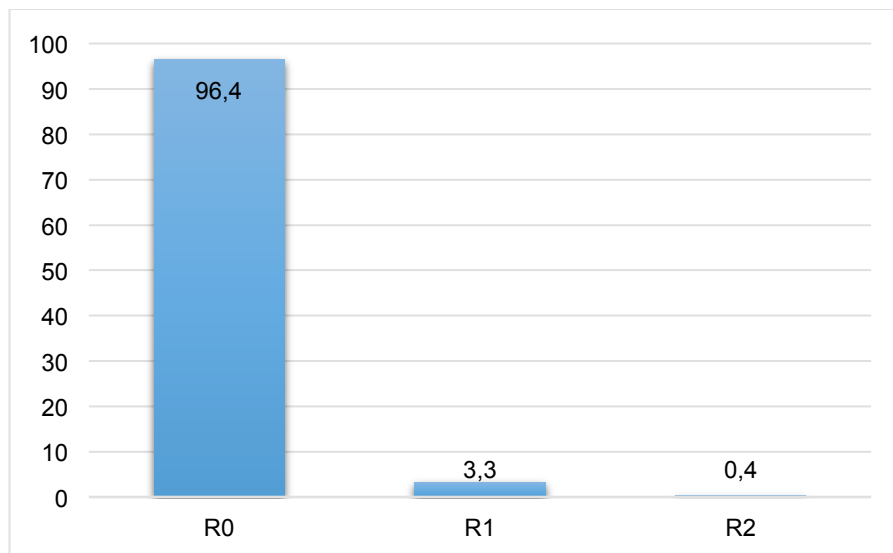
Die vorliegende Abbildung 7 beinhaltet die Veneninvasion der Tumore des Gesamtkollektivs.

Abbildung 7: Veneninvasion der Tumore des Gesamtkollektivs in %



Anschließend wird das Patientenkollektiv in Bezug auf die Residualklassifikation des Tumors analysiert. R0 steht für eine Resektion des Tumors im Gesunden, R1 für residuale mikroskopische Tumorzellen und R2 für makroskopisch sichtbar verblieben Tumor.

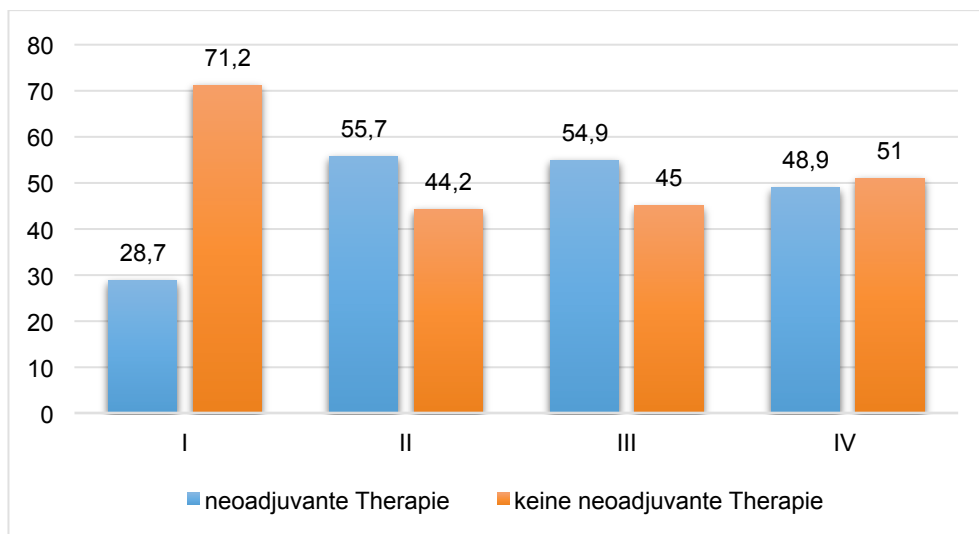
Abbildung 8: Residualklassifikation der Tumore des Gesamtkollektivs in %



Bei 9 Patienten wurde postoperativ ein R1-Status, bei einem Patienten ein R2-Status festgestellt. Bei 96,4% der Patienten konnte der Tumor komplett im Gesunden entfernt werden.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv erhielten 128 Patienten (46,2%) präoperativ eine neoadjuvante Therapie. In Abbildung 9 wird gezeigt, wie sich der prozentuale Anteil neoadjuvanter Therapien in Bezug auf das Tumorstadium verhält. Bei folgender Berechnung ergaben sich zwei fehlende Werte.

Abbildung 9: Anteil der neoadjuvanten Therapien in Abhängigkeit des Tumorstadiums in %



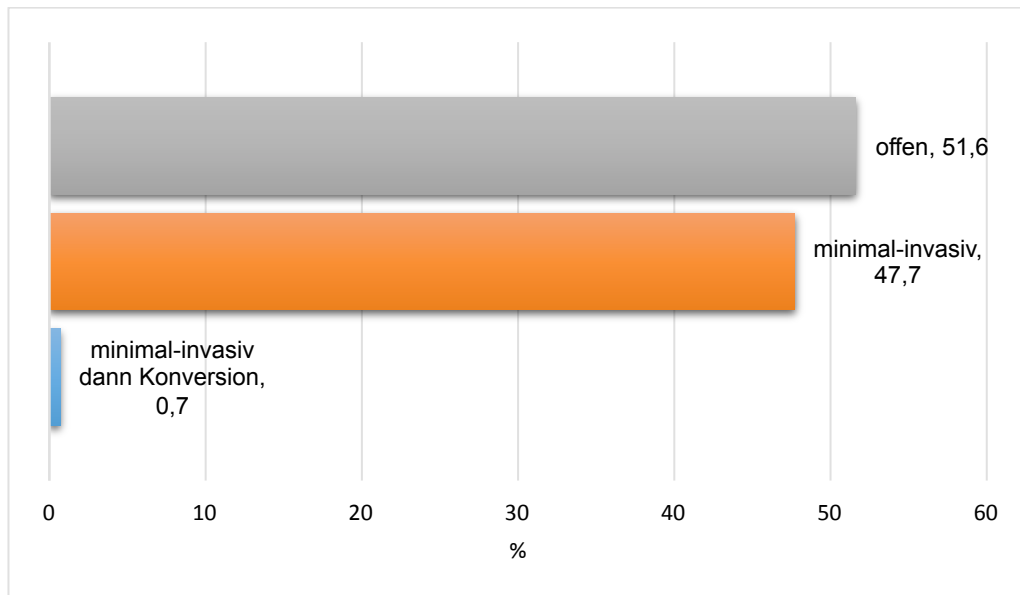
In Stadium II und III überwiegt der prozentuale Anteil der neoadjuvanten Therapien für das jeweilige Tumorstadium. In Tumorstadium I erhielten 28,7% der Patienten eine neoadjuvante Therapie, in Stadium IV 48,9%.

3.1.1.4 Operationsspezifische Daten

Die mittlere Operationsdauer betrug $274,2 \pm 101,63$ Minuten. Der Median betrug 260 Minuten mit einer Spannbreite von 96 und 905 Minuten.

Die folgende Abbildung 10 veranschaulicht den operativen Zugangsweg bezogen auf das Gesamtkollektiv.

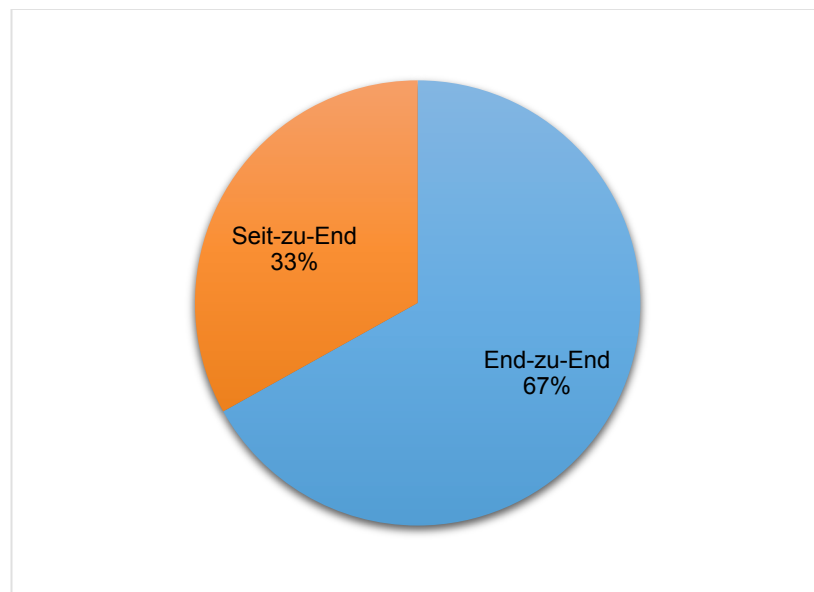
Abbildung 10: operativer Zugangsweg in %



132 Patienten (47,7%) wurden minimal-invasiv operiert, während 143 der Patienten konventionell offen operiert wurden. Bei zwei Patienten wurde intraoperativ von einem minimal-invasiven Zugangsweg auf einen offenen konvertiert. Alle Patienten in der vorliegenden Studie wurden elektiv operiert.

185 Patienten (67%) erhielten eine Anastomose mit einer End-zu-End Anastomosierung der beiden Darmlumina, während bei 33% eine Seit-zu-End Anastomose hergestellt wurde. Das nachfolgende Diagramm veranschaulicht das Verhältnis der Anastomosenart in Bezug auf das Patientenkollektiv.

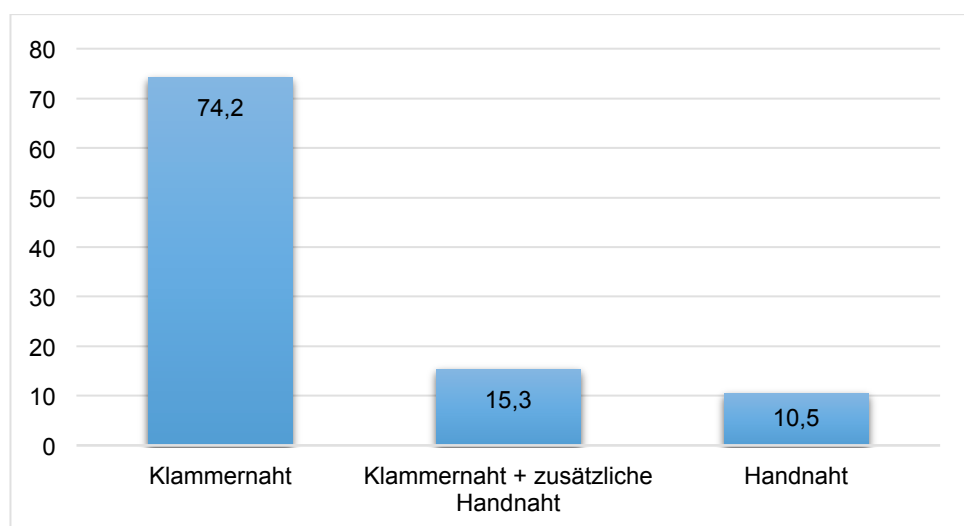
Abbildung 11: Enden der Anastomose in Bezug auf das Gesamtkollektiv in %



21,9% der Seit-zu-End-Anastomosen wurden durch einen Colon-J-Pouch gebildet.

Bei der Technik der Anastomosenanlage wurde zwischen Klammernahtanastomosen, handgenähten Anastomosen und Klammernahtanastomosen mit zusätzlich manueller Übernähung unterschieden. In Abbildung 12 sind die Techniken der Anastomosenanlage prozentual dargestellt. Bei zwei Patienten wurde die Nahttechnik der Anastomose nicht dokumentiert, weshalb sie aus der weiteren Berechnung ausgeschlossen sind.

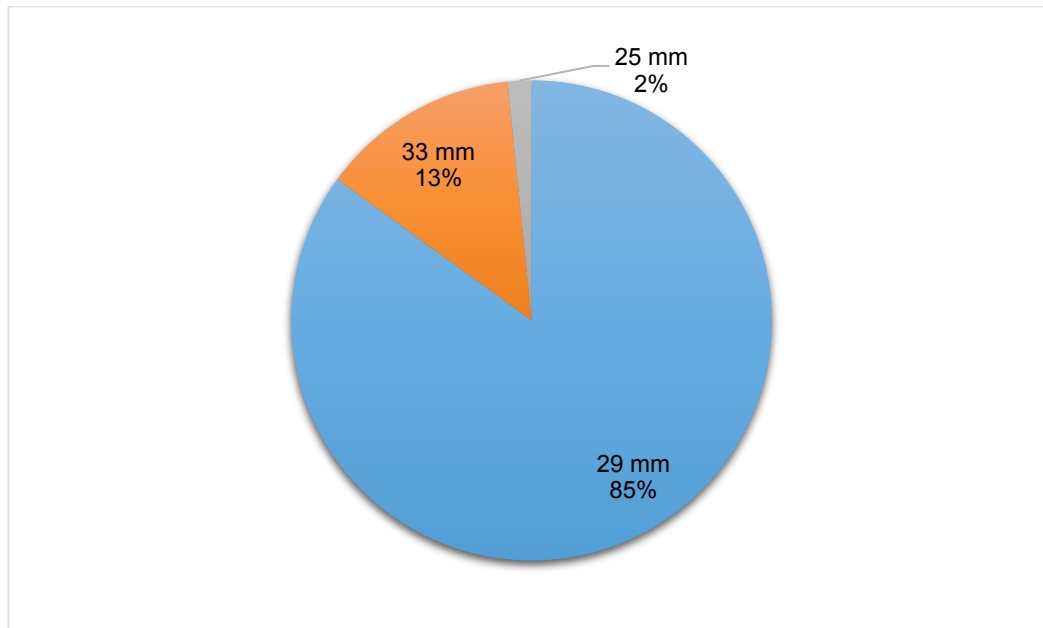
Abbildung 12: Nahttechnik der Anastomose in Bezug auf das Gesamtkollektiv in %



Der überwiegende Teil der Anastomosen wurde mittels Klammernahtgerät angefertigt (74,2%). Dabei wurde hinsichtlich des Klammernahtgerätes am

häufigsten ein Kaliber von 29 mm Größe verwendet. In Abbildung 13 wird die prozentuale Häufigkeit der Kaliberanwendung der Klammernahtgeräte sichtbar.

Abbildung 13: Kaliber der Klammernahtanastomose in Bezug auf die Klammernahtanastomosen in %



70,8% der Patienten erhielten intraoperativ ein vorgeschaltetes, protektives Stoma, wobei bei 81 Patienten (29,2%) auf ein Stoma verzichtet wurde.

Bei 34 Patienten (12,4%) kam es intraoperativ zu einer Hypotonie von einem systolischen Blutdruck ≤ 80 mmHg, wobei zwei Patienten durch fehlende Werte in der Berechnung nicht erfasst wurden.

Intraoperative Bluttransfusionen im Sinne von Erythrozytenkonzentraten erhielten 39 Patienten (14,2%), wobei 15,1% der Patienten Plasmaprodukte transfundiert bekamen. Auch bei diesen Parametern ergaben sich zwei fehlende Werte für die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten und fünf fehlende Werte für die intraoperative Gabe von Plasmaprodukten. Postoperativ benötigten 25,1% der Patienten Erythrozytenkonzentrate, worunter in sechs Fällen keine Dokumentation bzgl. postoperativer Bluttransfusionen aufgezeichnet wurde und sich somit fehlende Werte ergeben.

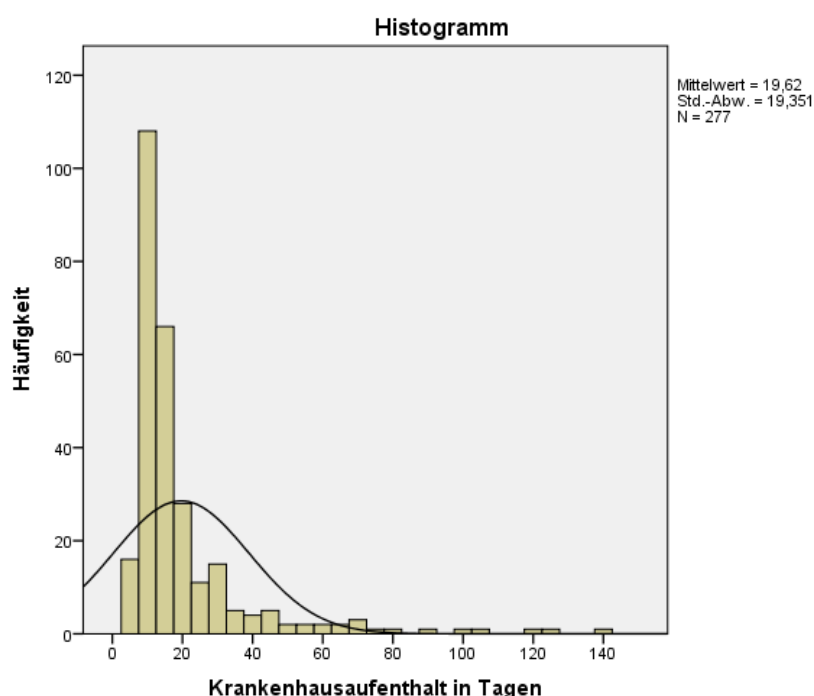
In Tabelle 7 wird die intraoperative Antibiotikagabe veranschaulicht. Bei 6 Patienten ergaben sich fehlende Werte.

Tabelle 7: Verabreichte Antibiotikakombination intraoperativ

Antibiotikakombination	Anzahl der Patienten
Cefuroxim 1,5g + Metronidazol 500 mg	268
Ciprobay 400 mg + Metronidazol 500 mg	1
Cefuroxim 1,5g + Metronidazol 500 mg + Unacid 3g	1
Unacid 3g	1

Die Dauer des stationären Aufenthalts des gesamten Patientenkollektivs belief sich im Mittelwert auf $19,6 \pm 19,3$ Tage mit einem Median von 13 Tagen und einer Spannweite von 5 - 139 Tagen.

Abbildung 14: Histogramm des Krankenhausaufenthalts in Tagen bezogen auf das Gesamtkollektiv



3.1.1.5 Lebensstil und Noxen

Bei allen Patienten der Studie wurde der BMI bestimmt. Dabei ergab sich nach statistischer Auswertung ein Mittelwert von $25,8 \pm 4,4$ kg/m² mit einem Median von 25,2 kg/m² und einer Spannweite von 16,8 bis 45,1 kg/m². 14,1% der Patienten wiesen ein BMI über 30 auf.

79 Patienten gaben an, in ihrem Leben schon mal Raucher gewesen zu sein bzw. aktiv zu rauchen, was einem Prozentsatz von 28,7% entspricht. Bei zwei Patienten (0,7%) wurden in der Datenerhebung fehlende Werte eingetragen. Da die Angabe der Packyears nur ungenau oder gar nicht erfasst wurde, wurde auf eine deskriptive Statistik in Bezug auf die Packyears verzichtet.

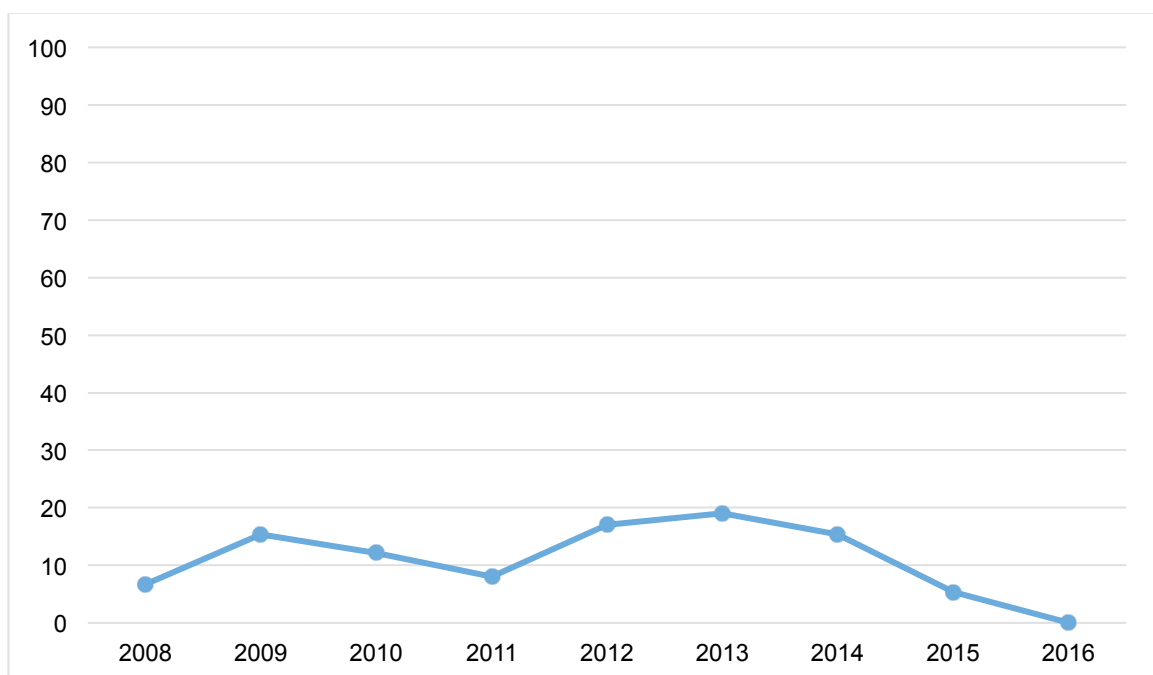
In Bezug auf den Alkoholkonsum gaben 49,4% der Patienten auf dem präoperativen anästhesiologischen Anamnesebogen an, Alkohol zu konsumieren. Informationen über die Menge, die Art und der Frequenz des Konsums konnten aufgrund von fehlenden bzw. nicht objektiv betrachteten Werten nicht ausgewertet werden. 11 Patienten (4%) wiesen in der Anamnese einen bestehenden oder bereits beendeten Alkoholabusus auf.

3.1.2 Anastomoseninsuffizienzen

3.1.2.1 AI-Rate

Bei 36 Patienten trat postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz auf. Bei 29 operationspflichtigen Insuffizienzen entspricht dies einer Anastomoseninsuffizienzrate von 10,5%. Nachfolgendes Diagramm zeigt den prozentualen Anteil der operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienzen in Bezug auf das Gesamtkollektiv.

Abbildung 15: Rate der operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienzen nach Jahr in %



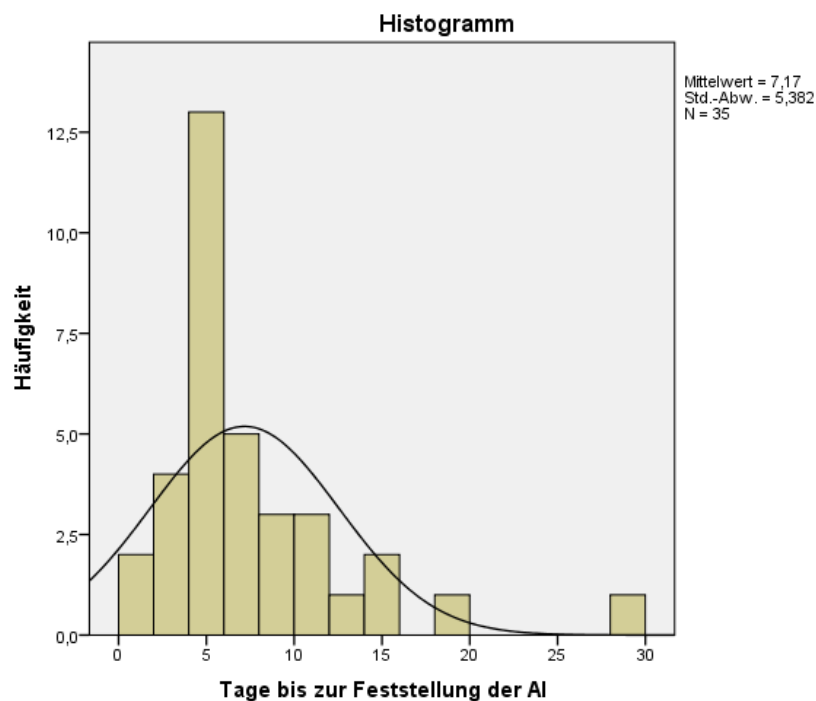
Wie in vorstehender Abbildung zu sehen ist, variierten die operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienz-Raten in den einzelnen Jahren stark. In den Jahren 2014

bis 2016 kann ein deutlicher Abwärtstrend beobachtet werden, wobei im Jahr 2016 keine operationspflichtige Anastomoseninsuffizienz auftrat.

3.1.2.2 Klinik

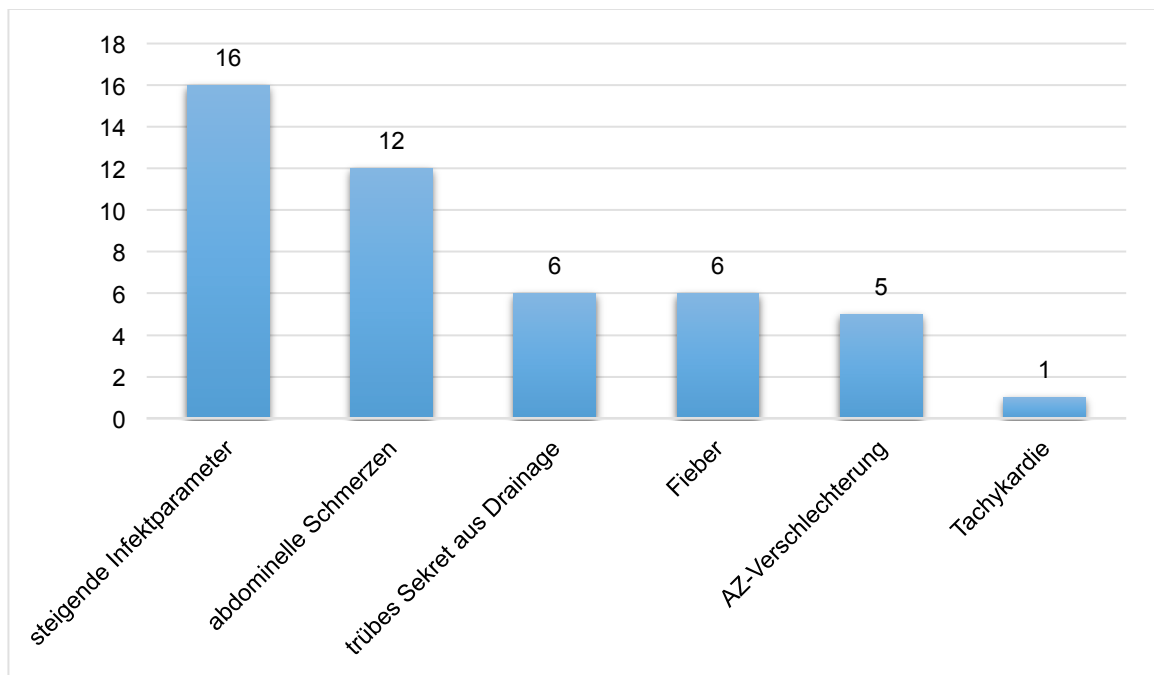
Betroffen waren neun Frauen und 27 Männer. Anastomoseninsuffizienzen wurden im Mittel nach $7,17 \pm 5,38$ Tagen festgestellt mit einem Median von 5 Tagen und einer Spannbreite von 1 – 28 Tagen.

Abbildung 16: Anzahl postoperativer Tage bis zur Diagnose der Anastomoseninsuffizienz



Das häufigste klinische Erscheinungsbild der Anastomoseninsuffizienz waren neu aufgetretene abdominelle Schmerzen in Begleitung mit erhöhten Infektparametern im Labor wie CRP oder einer Leukozytose. Weitere Symptome werden in Abbildung 14 dargestellt. Da bei den meisten Patienten mehrere Symptome synchron auftraten, waren Mehrfachangaben möglich.

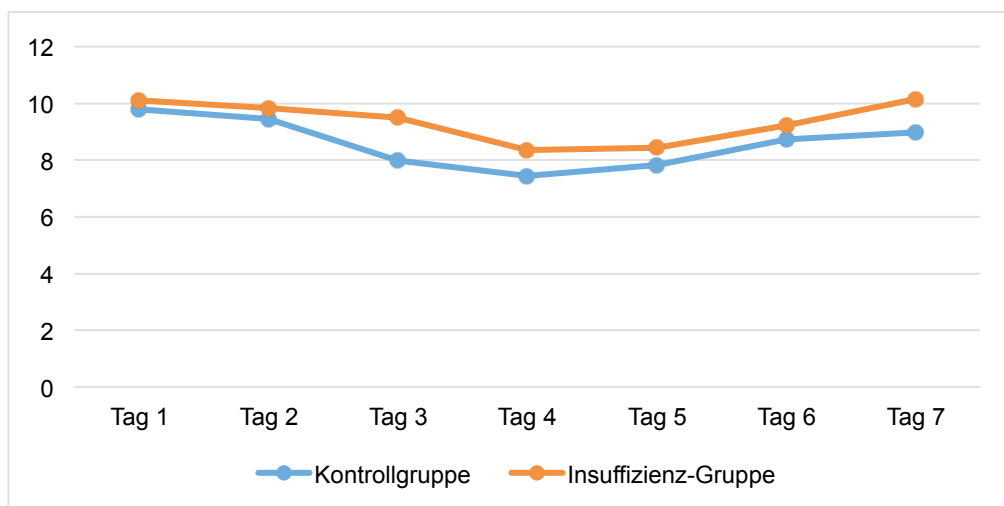
Abbildung 17: absolute Symptommhäufigkeit bei Anastomoseninsuffizienzen



Drei der neun Patientinnen mit Anastomoseninsuffizienz entwickelten eine rektovaginale Fistel. Bei sechs Patienten (16,6%) kam es postoperativ zur Ausbildung eines abdominellen Abszesses.

Im nachfolgenden Diagramm werden die Mittelwerte der erhobenen Laborparameter jeweils für das CRP sowie die Leukozytenanzahl veranschaulicht. Unterschieden wird dabei zwischen der Kontroll- und der Anastomoseninsuffizienz-Gruppe. Für die einzelnen Tage ergeben sich folgende fehlende Werte: 25 für Tag 1, 66 für Tag 2, 81 für Tag 3, 110 für Tag 4, 125 für Tag 5, 125 für Tag 6 und 113 für Tag 7.

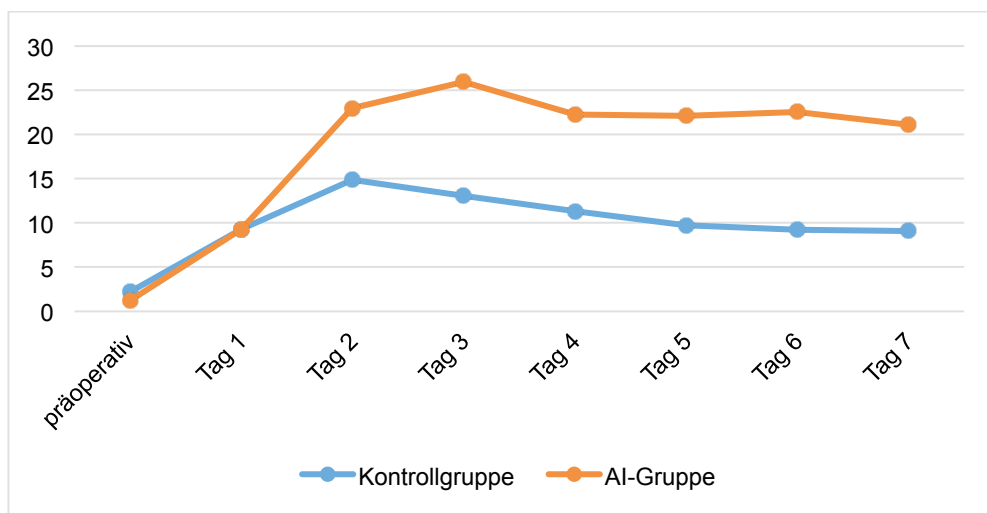
Abbildung 18: Verlauf der Leukozytenanzahl (Anzahl/nl) vom 1.-7. postoperativen Tage im Vergleich der beiden Subkollektive



Wie in Abbildung sichtbar wird, liegen die Leukozytenwerte der Anastomoseninsuffizienz-Gruppe im Mittelwert über den Zeitraum von einer Woche postoperativ stetig über denen der Kontrollgruppe. Die Differenz der Leukozytenzahlen im Mittelwert zwischen beiden Gruppen beläuft sich hierbei auf circa 1000 Leukozyten pro μl . Die Unterschiede der Mittelwerte der beiden Subkollektive erreichen an keinem der Tage statistische Signifikanz.

In der folgenden Abbildung wird der Verlauf des CRP-Wertes der beiden Subkollektive vom präoperativen Tag bis zum 7. postoperativen Tag veranschaulicht. Für die einzelnen Tage ergeben sich folgende fehlende Werte: 189 für den präoperativen Tag, 124 für Tag 1, 99 für Tag 2, 105 für Tag 3, 126 für Tag 4, 149 für Tag 5, 145 für Tag 6 und 135 für Tag 7.

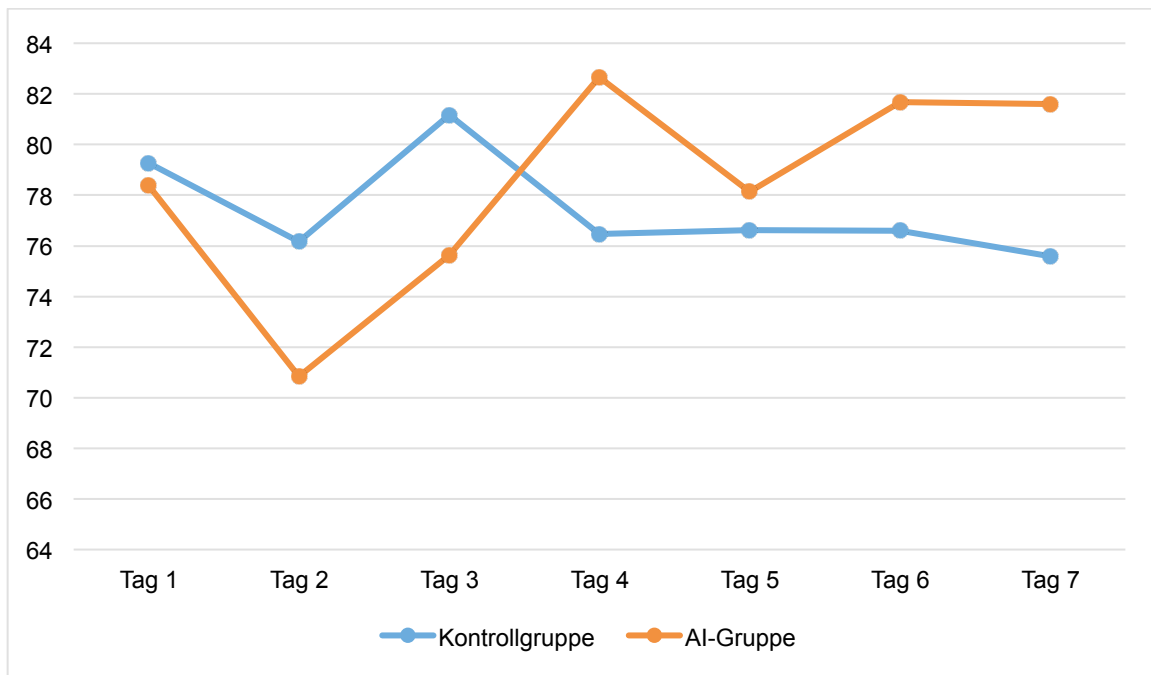
Abbildung 19: prä- und postoperativer Verlauf des CRPs (mg/l) im Vergleich der beiden Subkollektive



Patienten in der AI-Gruppe hatten im Mittelwert ab dem ersten postoperativen Tag höhere CRP-Werte als Patienten in der Kontrollgruppe. An den Tagen zwei bis sieben sind diese Unterschiede mit p-Werten von $< 0,001$ höchst signifikant.

Im nachfolgenden Diagramm werden die Herzfrequenzraten bis zum siebten postoperativen Tag anhand der beiden Subkollektive miteinander verglichen. Es ergeben sich für die einzelnen Tage folgende fehlende Werte: 141 bei Tag 1, 127 bei Tag 2, 129 bei Tag 3, 134 bei Tag 4, 163 bei Tag 5, 205 bei Tag 6 und 218 bei Tag 7.

Abbildung 20: Herzfrequenz (Schläge/min) vom 1.-7. postoperativen Tag in Bezug auf beide Subkollektive

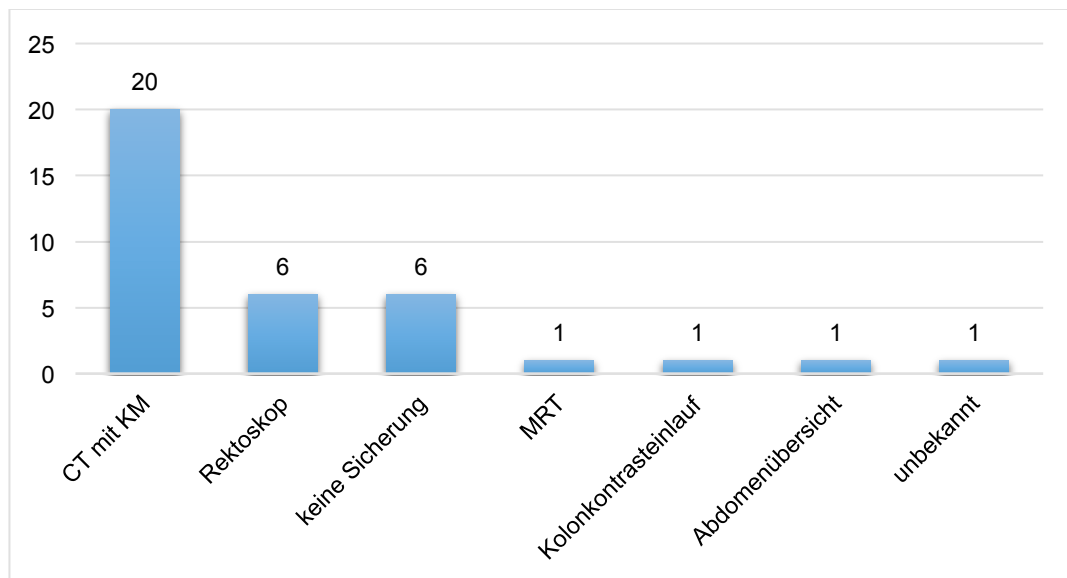


Bis zum dritten postoperativen Tag befindet sich der Mittelwert der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe über dem in der AI-Gruppe. Die Unterschiede sind an Tag 2 mit einem p-Wert von 0,044 und an Tag 4 mit einem p-Wert von 0,028 statistisch signifikant.

3.1.2.3 Diagnostik

Die meisten Anastomoseninsuffizienzen wurden mittels CT mit Kontrastmittel detektiert bzw. gesichert. Andere diagnostische Verfahren waren die Rektaldrainagedarstellung, die Abdomenübersichtsaufnahme im Röntgen, die MRT und der Kolonkontrasteinlauf. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeit der angewandten Mittel zur Diagnosesicherung der Anastomoseninsuffizienz.

Abbildung 21: Diagnostisches Mittel zur Sicherung der Anastomoseninsuffizienz

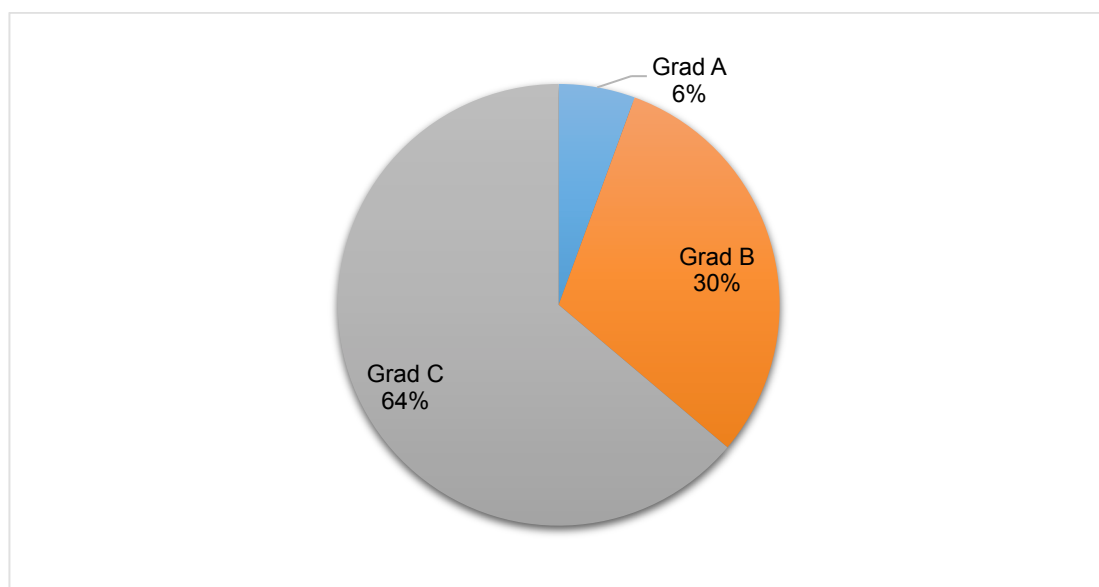


In sechs Fällen wurde auf die radiologische Diagnosesicherung verzichtet und der Patient sofort relaparotomiert. Bei einem Patienten ist nicht dokumentiert, mit welchem Verfahren die Insuffizienz diagnostiziert wurde.

3.1.2.4 Therapie

Von den 36 Anastomoseninsuffizienzen waren 29 Fälle major leakage-Insuffizienzen (80%) und 7 Fälle minor leakage-Insuffizienzen. In Abbildung 14 wird die Therapiebedürftigkeit der Insuffizienzen in Einteilung nach Graden veranschaulicht.

Abbildung 22: Verteilung der Grade der Therapiebedürftigkeit bei Anastomoseninsuffizienzen



6% der Anastomoseninsuffizienzen konnten konservativ mittels Breitbandspektrumantibiose behandelt werden und wurden somit dem Grad A zugeordnet. 11 Patienten (30%) erhielten interventionelle Therapiemaßnahmen wie CT-gestützte Punktionen eines Abszesses oder endoskopische Einlage eines Vakuumschwammes. Fast zwei Drittel der Patienten mussten aufgrund ihrer Anastomoseninsuffizienz relaparotomiert werden meist mit Auflösung der Anastomose und Ausleiten des Darmes als Descendostoma.

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz war im Mittelwert um 33 Tage länger als der der Patienten ohne Insuffizienz.

Tabelle 8: Krankenhausaufenthalt in Tagen im Vergleich der beiden Subkollektive

	Subkollektiv	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Krankenhaus-aufenthalt in Tagen	AI-Gruppe	36	48,33	31,471	5,245
	Kontrollgruppe	241	15,33	12,002	,773

Dieser Unterschied ist statistisch mit einem p-Wert von $<0,0001$ hoch signifikant.

Insgesamt verstarben 5 Patienten im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes, was einem prozentualen Anteil von 1,8% entspricht. Ein Patient verstarb aufgrund der Folgen seiner Anastomoseninsuffizienz. Dadurch ergibt sich in vorliegender Studie eine Letalität von Anastomoseninsuffizienzen von 2,7%.

3.1.3 Bivariate Analyse der potentiellen Risikofaktoren

Im weiteren Verlauf werden stets gemäß der Fragestellung zwei Patientengruppen unterschieden.

Kontrollgruppe: Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz (n = 241)

AI-Gruppe: Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (n = 36)

3.1.3.1 Alter zum Zeitpunkt der OP

Es wurde untersucht, ob das Alter des Patienten einen Einfluss auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz hat. Die Nullhypothese bei dieser Untersuchung ist, dass ein höheres Alter der Patienten nicht mit einem vermehrten Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen korreliert.

Tabelle 9: Mittelwerte des Alters der Subkollektive zum Zeitpunkt der OP

	Subkollektive	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Alter bei OP in Jahren	Kontrollgruppe	241	62,74	12,570	0,399
	AI-Gruppe	36	64,17	8,840	

Patienten in der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt 1,4 Jahre jünger zum Zeitpunkt der OP als Patienten in der AI-Gruppe. Da der p-Wert von 0,399 jedoch nicht signifikant ist, wird die Nullhypothese beibehalten.

3.1.3.2 Geschlecht

Die deskriptive Statistik ergab, dass neun Frauen und 27 Männer während des Krankenhausaufenthalts eine AI entwickelten. Daher lautete die Nullhypothese, dass männliches Geschlecht nicht assoziiert ist mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

Tabelle 10: Geschlecht in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Geschlecht (m/w)	w	87	9	96
	m	154	27	181
Gesamt		241	36	277

Die Nullhypothese wird beibehalten, da sich nach Berechnung des Signifikanzniveaus ein p-Wert von 0,192 ergab. Männer entwickeln nicht signifikant häufiger Anastomoseninsuffizienzen als Frauen.

3.1.3.3 Lokalisation des Tumors

Bei der Lokalisation des Tumors wurde untersucht, ob Anastomoseninsuffizienzen vermehrt in einem bestimmten Rektumdrittel auftreten. Des Weiteren wurde überprüft, ob es einen Unterschied zwischen Tumoren im rektosigmoidalen Übergang und Tumoren im Rektum selbst gibt. Die Nullhypothese bei beiden Untersuchungen lautete, dass sich eine distale Lokalisation des Tumors nicht auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz auswirkt.

Tabelle 11: Lokalisation des Tumors beider Subkollektive

		Subkollektive		Gesamt
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Rektumdrittel	oberes	59	14	73
	mittleres	112	13	125
	unteres	63	8	71
Gesamt		233	35	269

Daten in Bezug auf die Höhe des Tumors nach Rektumdrittel konnte in acht Fällen aufgrund der retrospektiven Studie nicht aufgefunden werden. Unter Berücksichtigung der fehlenden Wert ergibt sich p-Wert von 0,183 und somit ein nicht signifikantes Ergebnis.

Auch bei Tumoren des rektosigmoidalen Übergangs und des Rektums ergab sich ein nicht signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,125. Die Lokalisation des Tumors und insbesondere ein distal gelegener Tumor ist demnach in diesem Kollektiv kein signifikanter Risikofaktor.

3.1.3.4 Tumorstadium

Die Nullhypothese lautet, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium keine Auswirkung auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz hat. Bei nachfolgender Berechnung ergaben sich zwei fehlende Werte.

Tabelle 12: Tumorstadium nach UICC in Bezug auf die Subkollektive

		Subkollektive		Gesamt-kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Tumorstadium nach UICC	I	80	7	87
	II	60	10	70
	III	60	11	71
	IV	39	8	47
Gesamt		238	36	275

Die meisten Anastomoseninsuffizienzen ergaben sich in den Stadien III (n=11) und II (n=10). Bei einem p-Wert von 0,387 ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Ein fortgeschrittenes Tumorstadium ist nicht assoziiert mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

3.1.3.5 Größe des Tumors

In nachfolgender Berechnung wurde untersucht, ob sich eine Tumorgröße von ≥ 3 cm auf ein vermehrtes Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen auswirkt. Die Nullhypothese lautet, dass es statistisch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subkollektiven in Bezug auf die Tumorgröße gibt. Fehlende Werte wurden nicht mit in die Berechnung eingeschlossen.

Tabelle 13: Tumorgröße ≥ 3 cm in Bezug auf die Subkollektive

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Tumorgröße ≥ 3 cm	ja	120	23	143
	nein	86	7	93
Gesamt		205	30	236

Die Tumore von 23 der 30 Patienten aus der AI-Gruppe wiesen eine Tumorgröße von ≥ 3 cm auf. Es ergab sich ein p-Wert von 0,054, der zwar statistisch nicht als signifikant angesehen werden kann, jedoch eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko vermuten lässt.

3.1.3.6 Lymphgefäßinvasion

Im nächsten Schritt wurde die Lymphgefäßinvasion des Tumors als potentieller Risikofaktor untersucht. Bei dieser Untersuchung ergaben sich 46 fehlende Werte.

Tabelle 14: Lymphgefäßinvasion in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Lymphgefäßinvasion	L0	151	19	170
	L1	52	9	61
Gesamt		203	28	231

Von insgesamt 231 histologisch aufgearbeiteten Resektionspräparaten ergab sich bei 61 eine L1-Klassifikation. Dies betraf neun Patienten, die der AI-Gruppe zuzuordnen waren. Bei einem p-Wert von 0,463 ergibt sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis.

3.1.3.7 Veneninvasion

Im weiteren Verlauf wurde die venöse Invasion des Tumors in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz untersucht. Bei der Dokumentation ergaben

sich 41 fehlende Werte, welche in folgender Berechnung keine Berücksichtigung finden.

Tabelle 15: Venöse Invasion in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Veneninvasion	V0	176	28	204
	V1	31	1	32
Gesamt		207	29	236

Von 231 histologisch aufgearbeiteten Resektaten ergab sich bei 32 Tumoren eine V1-Klassifikation. Ein Patient der AI-Gruppe wurde als V1 klassifiziert. Bei einem p-Wert von 0,089 wird das Signifikanzniveau von 0,05 damit nicht erreicht.

3.1.3.8 Residualklassifikation

Bei der Residualklassifikation wurde untersucht, ob ein mikroskopisch oder makroskopisch verbleibender Tumor Einfluss auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nimmt.

Tabelle 16: Residualklassifikation in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
R-Status	R0	232	35	267
	R1	8	1	9
	R2	1	0	1
Gesamt		241	36	277

Bei insgesamt neun Patienten wurde der Residualstatus des Tumors als R1 klassifiziert, bei einem Patienten als R2. Ein Patient der AI-Gruppe wurde als R1 klassifiziert. Bei einem p-Wert von 0,914 handelt es sich um ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis.

3.1.3.9 Neoadjuvante Therapie

Im Nachfolgenden wurde überprüft, ob neoadjuvante Therapien Einfluss auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nehmen.

Tabelle 17: Neoadjuvante Therapien in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
neoadjuvante Therapie	ja	110	18	128
	nein	131	18	149
Gesamt		240	36	277

Die Hälfte der Patienten, die postoperativ eine AI entwickelten, wurde neoadjuvant vorththerapiert. Bei einem p-Wert von 0,62 ergibt sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis, weshalb neoadjuvante Therapien in diesem Patientenkollektiv keinen Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen darstellen.

3.1.3.10 ASA-Stadium

In folgender Untersuchung wurde überprüft, ob ein hohes ASA-Stadium, d.h. eine schwere Grunderkrankung des Patienten, das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz beeinflusst. Die Nullhypothese lautete, dass ein erhöhtes ASA-Stadium nicht mit dem vermehrten Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert ist.

Tabelle 18: ASA-Stadien in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
ASA Stadium	I	23	1	24
	II	135	20	155
	III	80	15	95
	IV	3	0	3
Gesamt		240	36	277

Die meisten Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz wurden präoperativ dem ASA-Stadium II (n=20) zugeordnet, gefolgt vom ASA-Stadium III (n=15). Bei einem p-Wert von 0,43 ergab sich ein nicht signifikantes Ergebnis und somit keine Assoziation eines erhöhten ASA-Stadiums mit dem vermehrten Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

3.1.3.11 Kardiale Vorerkrankung

Unter dem Punkt kardiale Vorerkrankungen wurden Patienten erfasst, die an arteriellem Hypertonus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, koronarer Herzkrankheit oder Klappenvitien leiden.

Tabelle 19: kardiale Grunderkrankung in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
kardiale	ja	92	13	105
Grunderkrankung	nein	149	23	172
Gesamt		240	36	277

Insgesamt waren im Gesamtkollektiv 37,9% der Patienten kardial grunderkrankt. Von den 36 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz waren 13 Patienten kardial grunderkrankt. Da sich nach Berechnung ein p-Wert von 0,812 ergab, handelt es sich bei kardialen Vorerkrankungen nicht um einen Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen.

3.1.3.12 Pulmonale Vorerkrankung

Als pulmonal vorerkrankt galten Patienten, die an COPD oder chronischem Asthma bronchiale leiden.

Tabelle 20: Pulmonale Vorerkrankungen in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektive
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Pulmonale	ja	16	4	20
Vorerkrankung	nein	225	32	257
Gesamt		240	36	277

Insgesamt waren im Gesamtkollektiv 20 Patienten pulmonal vorerkrankt, von denen vier Patienten eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Für diese Untersuchung ergab sich ein p-Wert von 0,334. Da das Ergebnis statistisch nicht signifikant ist, werden pulmonale Vorerkrankungen nicht den Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen zugeordnet.

3.1.3.13 Renale Vorerkrankungen

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unabhängig von welcher Genese wurden der Gruppe der renal vorerkrankten Patienten zugeordnet.

Tabelle 21: Renale Vorerkrankungen in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Renale	ja	24	8	32
Vorerkrankung	nein	217	28	245
Gesamt		240	36	276

Im Gesamtkollektiv waren 32 Patienten renal vorerkrankt. Unter den 36 Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, waren acht Patienten renal vorerkrankt. Bei einem p-Wert von 0,032 ergibt sich in dieser Untersuchung für renale Vorerkrankungen ein statistisch signifikanter Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen.

Als weitere Überprüfung zu renal Vorerkrankungen als Risikofaktor wurden die präoperativen Kreatininwerte der Patienten als Indikator einer renal Vorerkrankung miteinander verglichen. Zwei Patienten konnten aufgrund fehlender Werte nicht in die Untersuchung einbezogen werden.

Tabelle 22: Vergleich der Mittelwerte des präoperativen Serumkreatinins in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Serumkreatinin-Wert präoperativ	Kontrollgruppe		239	,9226	,47099	0,124
	AI-Gruppe		36	1,1342	,78616	

Der präoperative Kreatininwert der Kontrollgruppe war um 0,2 mg/dl niedriger als bei Patienten in der AI-Gruppe. Bei einem p-Wert von 0,124 kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Mittelwerten festgestellt werden.

3.1.3.14 Hepatische Vorerkrankung

Bei dem Parameter der hepatischen Vorerkrankungen wurden Patienten erfasst, bei denen eine Leberzirrhose unterschiedlicher Genesen diagnostiziert wurde.

Tabelle 23: Hepatische Vorerkrankung in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Hepatische	ja	8	3	11
Vorerkrankung	nein	233	33	266
Gesamt		240	36	277

Im gesamten Patientenkollektiv waren elf Patienten hepatisch vorerkrankt, von denen drei Patienten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Bei einem p-Wert von 0,151 ist dieses Ergebnis für das vorliegende Kollektiv statistisch nicht signifikant.

Als Parameter für die hepatische Syntheseleistung und somit als Marker für eine hepatische Grunderkrankung wurde der präoperative Quick-Wert erhoben. Sechs fehlende Werte wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Tabelle 24: Vergleich der Mittelwerte der präoperativen Quick-Werte der beiden Subkollektive

	Subkollektive	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Präopera- tiver Quick- Wert	Kontrollgruppe	235	100,10	11,814	0,176
	AI-Gruppe	36	96,99	17,993	

Der Quickwert in der AI-Gruppe war präoperativ um 3,2% geringer als in der Kontrollgruppe. Bei einem p-Wert von 0,176 ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte.

Als weiterer Marker für die Funktionsleistung der Leber wurden die Mittelwerte des präoperativen gamma-GT der beiden Subgruppen miteinander verglichen.

Tabelle 25: Vergleich der Mittelwerte der präoperativen gamma-GT Werte der beiden Subkollektive

	Subkollektive	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
gamma-GT	Kontrollgruppe	145	48,09	67,262	0,507
	AI-Gruppe	20	58,95	77,042	

Der gamma-GT Wert ist bei den Patienten in der AI-Gruppe im Schnitt um 10 U/l höher als bei Patienten in der Kontrollgruppe. Berücksichtigt bei der Berechnung wurden nur 165 Patienten, bei denen präoperativ der gamma-GT Wert bestimmt wurde. Es ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter p-Wert von 0,507.

3.1.3.15 Diabetes mellitus

Als weitere Grunderkrankung wurde Diabetes mellitus als möglicher Risikofaktor untersucht. Dabei wurde nicht zwischen einem insulinpflichtigem und einem nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus unterschieden.

Tabelle 26: Diabetes mellitus in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Diabetes	ja	50	11	61
	nein	191	25	216
Gesamt		240	36	277

Im Gesamtkollektiv waren 61 Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt, wovon elf Patienten eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Nach statistischer Berechnung ergab sich ein p-Wert von 0,185 weshalb bei einem Diabetes mellitus nicht von einem Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen ausgegangen werden kann.

3.1.3.16 pAVK

Die letzte untersuchte Grunderkrankung war die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Es wurde kein Unterschied gemacht, an welchem Stadium der pAVK die Patienten erkrankt waren.

Tabelle 27: pAVK in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
pAVK	ja	8	3	11
	nein	233	33	266
Gesamt		240	36	277

Von den 36 Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen waren drei Patienten an einer pAVK erkrankt. Es ergab sich ein statistisch nicht signifikanter p-Wert von 0,151.

Somit ist die pAVK kein statistisch signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

3.1.3.17 Immunsuppression

Als weiterer Risikofaktor sollte Immunsuppression und in diesem Zusammenhang die Einnahme von Glucocorticoiden untersucht werden. Es ergaben sich 15 fehlende Werte bei der Datenerhebung.

Tabelle 28: Glucocorticoideinnahme in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt-
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	kollektiv
Glucocorticoid- einnahme	ja	9	2	11
	nein	219	32	251
Gesamt		228	34	262

Insgesamt waren elf Patienten immunsupprimiert, teilweise durch die Einnahme von Glucocorticoiden. In der AI-Gruppe waren zwei Patienten immunsupprimiert. Bei einem p-Wert von 0,6 handelt es sich um ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis.

3.1.3.18 Malnutrition

Für das Untersuchen des potentiellen Risikofaktors der Malnutrition in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen wurden die präoperativen Protein- und Albuminwerte im Plasma der beiden Subkollektive im Mittelwert verglichen. Bei den Albuminwerten ergaben sich 208 fehlende Werte.

Tabelle 29: Vergleich der präoperativen Albuminwerte in g/dl der beiden Subkollektive

Subkollektive		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Albumin- wert	Kontrollgruppe	57	4,084	,4935	,0654
	AI-Gruppe	12	3,917	,6221	,1796

Der präoperative Albuminwert war im Mittelwert bei den Patienten der AI-Gruppe um 0,16 g/dl geringer als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Bei einem p-Wert von 0,311 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mittleren präoperativen Albuminwerten der Subkollektive.

Bei der Dokumentation der präoperativen Proteinwerte ergaben sich 210 fehlende Werte.

Tabelle 30: Vergleich der Mittelwerte der präoperativen Proteinwerte in g/l der beiden Subkollektive

	Subkollektive	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Protein- werte	Kontrollgruppe	55	9,325	10,7660	1,4517
	AI-Gruppe	12	10,742	11,1297	3,2129

Die präoperativen Proteinwerte waren bei Patienten der Kontrollgruppe um circa 1,4 g/l geringer als bei Patienten der AI-Gruppe. Statistisch ist dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,683 nicht signifikant.

3.1.3.19 Eingriffsdauer der OP

In nachfolgender Untersuchung wurde berechnet, ob sich eine verlängerte Eingriffsdauer negativ auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz auswirkt. Von der Berechnung wurden 6 fehlende Werte ausgeschlossen.

Tabelle 31: Eingriffsdauer der OP in Minuten in Bezug auf die Subkollektive

	Subkollektive	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Eingriffsdauer in min	Kontrollgruppe	237	273,35	103,082	0,71
	AI-Gruppe	34	280,29	92,057	

Im Durchschnitt waren die Operationen der Kontrollgruppe ca. sieben Minuten kürzer als die der AI-Gruppe. Dies erreicht jedoch mit einem p-Wert von 0,71 keine statistische Signifikanz. Eine längere OP-Dauer ist somit in der vorliegenden Arbeit kein Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

3.1.3.20 Zugangsweg der OP

Es wurde untersucht, ob der Zugangsweg der Operation ein Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz ist.

Tabelle 32: Zugangsweg der Operation in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt-kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Zugangsweg	minimal-invasiv	116	16	132
	offen	123	20	143
	Minimal-invasiv dann Konversion	2	0	2
	Gesamt	240	36	277

Von den 36 Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen wurden 16 minimal-invasiv und 20 offen operiert. Bei keinem Patienten der AI-Gruppe musste von einem minimal-invasiven Zugangsweg auf einen offenen konvertiert werden. Mit einem p-Wert von 0,774 handelt es sich bei dem operativen Zugangsweg um einen nicht signifikanten Risikofaktor in Bezug auf das Ausbilden einer Anastomoseninsuffizienz.

3.1.3.21 Enden der Anastomose

Es wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen End-zu-End- und Seit-zu-End-Anastomosen im Hinblick auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen existiert. Die Nullhypothese lautete, dass es keinen Zusammenhang zwischen End-zu-End- und Seit-zu-End-Anastomosen im Hinblick auf die Entwicklung einer AI gibt. Bei einem Patienten wurde ein fehlender Wert eingetragen.

Tabelle 33: Enden der Anastomose in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt-kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Enden der Anastomose	End-zu-End	159	26	185
	Seit-zu-End	82	9	91
Gesamt		241	35	276

Von den 35 dokumentierten Patienten in der AI Gruppe erhielten 26 eine End-zu-End-Anastomose während neun Patienten eine Seit-zu-End-Anastomose erhielten. Bei einem p-Wert von 0,328 ergibt sich ein nicht signifikantes Ergebnis.

3.1.3.22 Nahttechnik der Anastomose

Als weiterer Risikofaktor wurde die Nahttechnik der Anastomose untersucht. Zwei Patienten wurden aufgrund von fehlenden Werten nicht in die Berechnung einbezogen.

Tabelle 34: Nahttechnik der Anastomose in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Nahttechnik der Anastomose	Klammernaht	177	27	204
	Handnaht	25	4	29
	Klammernaht + zusätzliche Handnaht	38	4	42
	Gesamt	239	35	275

Bei 27 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurde die Herstellung der Darmkontinuität mit Klammernahttechnik durchgeführt. Bei jeweils vier Patienten erfolgte sie durch Handnaht bzw. durch eine Klammernaht mit zusätzlicher manueller Fixierung. Bei einem p-Wert von 0,793 ergibt sich ein nicht signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Nahttechnik als Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

3.1.3.23 Kaliber des Klammernahtgerätes

Weiterhin wurde untersucht, ob sich das Kaliber des Klammernahtgerätes auf das Auftreten einer AI auswirkt. Ein fehlender Wert wurde in die Berechnung nicht einbezogen.

Tabelle 35: Kaliber des Klammernahtgerätes in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Kaliber der Klammernaht	25 mm	4	0	4
	29 mm	185	25	210
	33 mm	27	6	33
Gesamt		215	31	247

In der AI-Gruppe wurde die Anastomose von 25 Patienten mit einem Kaliber von 29 mm hergestellt und bei sechs Patienten mit einem Kaliber von 33 mm. Bei einem p-Wert von 0,448 handelt es sich hierbei um ein nicht signifikantes Ergebnis. Das

Kaliber des Klammernahtgerätes stellt keinen Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz dar.

3.1.3.24 Stomaanlage

In der nachfolgenden Berechnung wurde untersucht, ob das Nichtvorhandensein eines Stomas ein Risikofaktor für das Auftreten einer AI darstellt.

Tabelle 36: Stomaanlage in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontroll- gruppe	AI-Gruppe	
Stomaanlage	ja	176	20	196
	nein	65	16	81
Gesamt		240	36	277

Bei 16 von 36 Patienten, bei denen eine AI aufgetreten ist, wurde kein protektives Stoma intraoperativ vorgeschaltet. Da der p-Wert für diese Berechnung 0,032 beträgt, handelt es sich hierbei um ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Des Weiteren wurde in Bezug auf das Vorhandensein eines Stomas untersucht, ob die Schwere der Anastomoseninsuffizienz von einem Stoma beeinflusst wird. Es wurde die Nullhypothese aufgestellt, dass das Vorhandensein eines Stomas keinen Einfluss auf die Schwere der Anastomoseninsuffizienz nimmt.

Tabelle 37: Schwere der Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf das Vorhandensein eines Stomas

		Stomaanlage		Gesamt
		ja	nein	
Leakage	major	14	15	29
	minor	6	1	7
Gesamt		20	16	36

In 15 Fällen einer major-leakage Anastomoseninsuffizienz war kein protektives Stoma vorhanden, während in 14 Fällen intraoperativ ein Stoma eingebracht wurde. Bei einem p-Wert von 0,074 lässt sich eine Tendenz zu einem höheren Risiko eines major-leakage vermuten, wenn kein Stoma vorgeschaltet wurde. Das Signifikanzniveau von 0,05 wird bei dieser Untersuchung nicht erreicht.

3.1.3.25 Intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Es wurde überprüft, ob die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten einen Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz nimmt. Bei der Berechnung wurde nur berücksichtigt, ob intraoperativ Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden. Die Anzahl der Transfusionen wurde nicht berücksichtigt. Zwei fehlende Werte wurden von der Berechnung ausgeschlossen.

Tabelle 38: intraoperative Erythrozytenkonzentratgabe in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
EK-Gabe intraoperativ	ja	29	10	39
	nein	211	25	236
Gesamt		239	35	275

Zehn von 35 Patienten in der AI-Gruppe erhielten intraoperativ Erythrozytenkonzentrate. Bei einem p-Wert von 0,009 kann man von einem hoch signifikanten Ergebnis sprechen. Intraoperative Bluttransfusionen im Sinne von Erythrozytenkonzentraten stellen also einen Risikofaktor für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen dar.

3.1.3.26 Intraoperative Gabe von Plasmaprodukten

Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob die intraoperative Gabe von Plasmaprodukten einen Risikofaktor auf das Ausbilden einer Anastomoseninsuffizienz darstellt. Es wurde nicht berücksichtigt, wie viele Transfusionen im Sinne von Plasmaprodukten verabreicht wurden. Bei fünf Patienten wurden fehlende Werte eingetragen, weshalb sie von der Berechnung ausgeschlossen wurden.

Tabelle 39: Transfusion von Plasmaprodukten in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Intraoperative Gabe von Plasmaprodukten	ja	34	7	41
	nein	203	28	231
Gesamt		236	35	272

Sieben von 35 Patienten in der AI-Gruppe erhielten intraoperativ Transfusionen von Plasmaprodukten. Bei einem p-Wert von 0,383 ergibt sich ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Transfusion von Plasmaprodukten intraoperativ stellt keinen Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz dar.

3.1.3.27 Postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Neben der intraoperativen Erythrozytenkonzentratgabe wurde auch untersucht, ob eine postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten einen Risikofaktor für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen darstellt. Wie viele Transfusionen es postoperativ gab und zu welchem Zeitpunkt diese verabreicht wurden, wurde nicht berücksichtigt. Sechs fehlende Werte wurden aus der Berechnung ausgeschlossen.

Tabelle 40: postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Postoperative Transfusion von EK's	ja	48	20	68
	nein	188	15	203
Gesamt		235	35	271

Wie aus obenstehender Tabelle sichtbar ist, erhielten mehr als die Hälfte (57,1%) der Patienten in der AI-Gruppe postoperativ eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Bei einem p-Wert von $< 0,001$ handelt es sich hierbei um ein statistisch höchst signifikantes Ergebnis. Postoperative Erythrozytenkonzentrattransfusionen stellen also einen Risikofaktor für das Auftreten einer AI dar.

3.1.3.28 Intraoperative Hypotonie

Als weiteren potentiellen Risikofaktor wurde die intraoperative Hypotonie untersucht. Diese wurde bereits vor der Datenerhebung als ein systolischer Wert ≤ 80 mmHg definiert. Die Dauer der Hypotonie wurde dabei nicht berücksichtigt. Bei dieser Untersuchung ergaben sich zwei fehlende Werte

Tabelle 41: intraoperative Hypotonie in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

		Subkollektiv		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	

Intraoperative	ja	26	8	34
Hypotonie	nein	214	27	241
Gesamt		239	35	275

Von den 34 Patienten des Gesamtkollektivs, die intraoperativ hypoton waren, entwickelten acht im weiteren Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz. Bei einem p-Wert von 0,044 ist intraoperative Hypotonie als ein statistisch signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer AI zu betrachten.

3.1.3.29 Präoperative Anämie

Ob sich eine präoperative Anämie auf das Ausbilden einer Anastomoseninsuffizienz auswirkt, wurde im folgenden Schritt untersucht. Eine Anämie wurde klassifiziert als ein Hämoglobinwert von unter 12 mg/dl für Frauen und von unter 12,5 mg/dl bei Männern.

Tabelle 42: präoperative Anämie in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

	Präoperative Anämie		
	ja	nein	Gesamt
Kontrollgruppe	59	179	238
AI-Gruppe	14	21	35
Gesamt	73	200	273

Bei der Berechnung wurden vier fehlende Werte nicht berücksichtigt. Von den 35 dokumentierten Patienten der AI-Gruppe waren 14 präoperativ laut Definition anämisch. Mit einem p-Wert von 0,058 lässt sich hier ein Zusammenhang zwar erahnen, jedoch statistisch nicht signifikant nachweisen.

Im weiteren Verlauf wurde überprüft, ob sich im Vergleich der Mittelwerte präoperative niedrige Hämoglobinwerte negativ auf die Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz auswirken. Dafür wurden die Mittelwerte des präoperativen Hämoglobins der beiden Subkollektive verglichen.

Tabelle 43: präoperativer Hämoglobinwert im Vergleich der beiden Subkollektive

Subkollektive	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Präoperative Kontrollgruppe	238	13,1903	1,75944	,11405

Hb-Wert	AI-Gruppe	35	12,4114	1,83668	,31046
---------	-----------	----	---------	---------	--------

Der Hb-Wert der AI-Gruppe war im Mittel um 0,7 g/dl geringer als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Bei einem p-Wert von 0,016 ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.1.3.30 Abdominalchirurgische Voroperationen

Der nächste potentielle Risikofaktor behandelt die abdominalchirurgischen Voroperationen. Es wurde getestet, ob eine Voroperation im Bauchraum einen Einfluss auf das Auftreten einer AI nimmt. Bei zwei Patienten wurden fehlende Werte eingetragen.

Tabelle 44: Abdominalchirurgische Voroperationen in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Abdominalchirurgische Voroperation	ja	109	16	125
	nein	131	19	150
Gesamt		239	35	275

16 der 35 dokumentierten Patienten der AI-Gruppe gaben anamnestisch an, bereits im Bauchraum operiert worden zu sein. Bei einem p-Wert von 0,974 handelt es sich abdominalchirurgischen Voroperationen nicht um einen statistisch signifikanten Risikofaktor.

3.1.3.31 Tabakkonsum

In nachfolgender Untersuchung wurde überprüft, ob ein aktiver oder beendeter Nikotinkonsum das Risiko erhöht, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln. Der Nikotinkonsum wurde nicht quantitativ nach Anzahl der Packyears bewertet, sondern nur qualitativ, ob momentan geraucht wird oder der Patient in seinem Leben Raucher war.

Tabelle 45: Nikotinkonsum in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
Nikotinkonsum aktiv oder beendet	ja	66	13	79
	nein	174	22	196
Gesamt		239	35	275

Von 79 Patienten, die angegeben hatten aktive Raucher zu sein oder in ihrem Leben schon einmal Raucher gewesen zu sein, entwickelten 13 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz. Nach statistischer Berechnung ergibt sich ein p-Wert von 0,239, weshalb ein aktiver oder früherer Nikotinkonsum nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zu betrachten ist.

3.1.3.32 Alkoholabusus

Als weiterer Lebensstilfaktor wurde der Alkoholabusus als Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen untersucht. Dabei wurden in der Datenerhebung Patienten erfasst, die einen diagnostizierten bestehenden oder bereits beendeten Alkoholabusus aufwiesen. Es ergaben sich zwei fehlende Werte, welche in die Berechnung nicht einfließen.

Tabelle 46: aktiver oder beendeter Alkoholabusus in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektiv		Gesamt-
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	kollektiv
C2-Abusus	ja	7	4	11
	nein	234	30	264
Gesamt		240	34	275

Elf Patienten wiesen einen aktiven oder bereits beendeten Alkoholabusus auf, wovon vier Patienten eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Bei einem p-Wert von 0,014 handelt sich um ein statistisch signifikantes Ergebnis. Ein vermehrter Alkoholkonsum im Sinne eines aktiven oder bereits beendeten Alkoholabusus stellt einen Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienz dar.

3.1.3.33 BMI

Anschließend wurde überprüft, ob die Mittelwerte des BMI der beiden Subkollektive einen statistisch signifikanten Unterschied darstellen.

Tabelle 47: Vergleich der Mittelwerte des BMI in Bezug auf beide Subkollektive

Anastomoseninsuffizienz (ja/nein)		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
BMI	nein	241	25,7334	4,19670	,27033
	ja	36	26,3311	5,88094	,98016

Bei einem p-Wert von 0,452 ergibt sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis.

Im weiteren Schritt wurde untersucht, ob ein BMI $\geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$ ein erhöhtes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz aufweist.

Tabelle 48: BMI $\leq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$ in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

		Subkollektive		Gesamt- kollektiv
		Kontrollgruppe	AI-Gruppe	
BMI ≥ 30	ja	29	10	39
	nein	212	26	238
Gesamt		240	36	277

Von den 36 Patienten mit aufgetretener Anastomoseninsuffizienz waren zehn Patienten adipös mit einem BMI von $\geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$. Nach statistischer Berechnung ergab sich ein p-Wert von 0,011, weshalb ein BMI von $\geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$ als statistisch signifikanter Risikofaktor anzusehen ist.

3.1.4 Logistisches Regressionsmodell der signifikanten Risikofaktoren

Die in der bivariaten Analyse signifikanten Parameter wurden als Prädiktoren in ein logistisches Regressionsmodell eingebunden. Bei den signifikanten Parametern handelt es sich um Stomaanlage, intraoperative Erythrozytenkonzentrattransfusion, postoperative Erythrozytenkonzentrattransfusion, intraoperative Hypotonie, Alkoholabusus, renale Vorerkrankung, Alkoholabusus und ein BMI > 30 . Im logistischen Regressionsmodell konnten folgende Parameter als Risikofaktoren identifiziert werden.

1. postoperative Erythrozytenkonzentrattransfusion (p-Wert= $<0,001$) mit einer Odds Ratio von 4,2 (KI:1,8-9,6)
2. BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (p-Wert von 0,022) mit einer Odds Ratio von 2,9 (KI:1,1-7,3)
3. Alkoholabusus (p-Wert=0,043) mit einer Odds Ratio von 4,4 (KI:1,04-18,6)

Diese Faktoren können somit als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer AI gesehen werden.

3.2 Tabelle der statistischen Ergebnisse

Im weiteren Verlauf werden alle statistischen Ergebnisse in Tabellen zusammengefasst. P-Werte die < 0,05 lagen und somit als statistisch signifikant anzusehen sind, wurden fett markiert.

Tabelle 49: Statistische Ergebnisse der kontinuierlichen Parameter

Kontinuierliche Variable	AI-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter	64,17 ± 8,840	62,74 ± 12,570	0,399
Serumkreatininwert	1,13 ± 0,78	0,92 ± 0,47	0,124
Quick-Wert	96,99 ± 17,99	100,1 ± 11,81	0,176
Gamma-GT-Wert	58,95 ± 77,04	48,09 ± 67,26	0,50
Protein-Wert	10,74 ± 11,12	9,32 ± 10,76	0,68
Albuminwert	3,91 ± 0,62	4,08 ± 0,49	0,31
Eingriffsdauer der OP	280,29 ± 92,05	273,35 ± 103,08	0,71
präoperativer Hämoglobinwert	12,41 ± 1,83	13,19 ± 1,75	0,016

Tabelle 50: bivariate und multivariate Analysen der Assoziation zwischen potentiellen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

	Univariate Analyse	Multivariate Analyse	
Risikofaktor	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
BMI > 30 kg/m ²	0,011	2,93 (1,16-7,36)	0,022
Alkoholabusus	0,014	4,4 (1,04-18,65)	0,043
Postoperative EK-Transfusion	< 0,0001	4,2 (1,8-9,6)	0,001
Stomaanlage	0,032	0,545 (0,24-1,24)	0,149
Intraoperative EK-Transfusion	0,009	1,547 (0,57-4,17)	0,39
Intraoperative Hypotonie	0,044	1,93 (0,69-5,38)	0,208
Renale Vorerkrankung	0,032	1,79 (0,63-5,04)	0,269
Geschlecht	0,192		
Lokalisation des Tumors	0,125		
Lokalisation des Tumors nach Rektumdritteln	0,183		

Tumorstadium	0,387
Größe des Tumors > 3 cm	0,054
Lymphgefäßinvasion	0,463
Veneninvasion	0,089
Residualklassifikation	0,914
Neoadjuvante Therapie	0,625
ASA-Stadium	0,43
Kardiale Vorerkrankung	0,812
Pulmonale Vorerkrankung	0,334
Hepatische Vorerkrankung	0,151
Diabetes Mellitus	0,185
pAVK	0,151
Immunsuppression	0,6
Zugangsweg der OP	0,774
Enden der Anastomose	0,328
Nahttechnik	0,793
Kaliber des Klammernahtgerätes	0,448
Intraoperative Plasmatransfusion	0,383
Abdominalchirurgische Voroperation	0,974
Tabakkonsum	0,239

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Diskussion

Die Rate von Anastomoseninsuffizienzen wird in der Literatur mit divergenten Zahlen angegeben. Die teilweise große Diskrepanz zwischen diesen Komplikationsraten lässt sich zum Teil mit dem jeweiligen Studiendesign erklären. So weisen Studien, die nur Rektumkarzinome untersucht haben, höhere Anastomoseninsuffizienz-Raten auf. Ebenso muss unterschieden werden, ob in der jeweiligen Studie nur klinisch auffällige oder auch klinisch inapparente, lediglich radiologisch gesicherte, Insuffizienzen mitaufgenommen wurden. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Rate von operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienzen von 10,5% lässt sich mit Studien, die die gleichen Einschlusskriterien gewählt haben, durchaus vergleichen. So ermittelten Peeters et. al.¹⁰⁷ eine AI-Rate von 11,6%, Rullier et. al.¹⁰⁹ von 12% und Vignali et. al.⁴⁹ eine Rate von 14,5%. Auf geringere Raten kommen die Studien von Yeh et. al.⁴⁸ mit einer Rate von 2,8% bei einer Fallzahl von 978 Patienten und von Hirsch et al.⁵² mit 1,25% bei einer Fallzahl von 160 Patienten, auf höhere Raten die Studie von Nesbakken et al.⁵¹ mit einer Rate von 18%.

Im Laufe der Jahre lässt sich in unserer Studie ein deutlich abnehmender Trend der Anastomoseninsuffizienzrate feststellen. So lag die Rate der operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienzen im Jahre 2009 bei einem Maximum von 23% und erfährt seitdem einen Rückgang. Besonders auffällig ist die starke Reduktion von Anastomoseninsuffizienzen ab dem Jahr 2014, in dem die Rate von 15,3% auf 8,1% im folgenden Jahr fällt. Im letzten Jahr der Datenerhebung liegt die Insuffizienzrate auf einem Rekordminimum von 2,6%. Einhergehend mit diesem Trend ist die Fusion der beiden zertifizierten Darmzentren der Charite Campi Mitte und Virchow-Klinikum im Jahr 2014.

Das Alter des Gesamtkollektivs beträgt im Mittel 62,92 Jahre. Vergleicht man die beiden Subkollektive miteinander, wird deutlich, dass Patienten in der Kontrollgruppe um etwa 1,4 Jahre im Schnitt jünger waren als Patienten in der Anastomoseninsuffizienz-Gruppe. Das Alter eines Patienten konnte nicht als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz identifiziert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien^{36,39,61,68,69,125,126}. Im Gegensatz dazu konnten einige Studien^{86,87,97} das Alter als Risikofaktor bestätigen.

In unserer Studie waren 65,3% der Patienten Männer und 34,7% Frauen. Die Hypothese, dass es sich bei männlichem Geschlecht um einen Risikofaktor für eine AI handelt, konnte nicht bestätigt werden. Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch andere Studien^{20,36,39,58,62,73,125,126}. Die Studie von Kingham et al.¹¹⁰ konnte männliches Geschlecht als Risikofaktor identifizieren und begründet dies darin, dass bei Männern durch das anatomisch engere Becken häufiger tiefsitzende Anastomosen angelegt werden, die durch ihre distale Lokalisation einem höheren Risiko ausgesetzt sind, insuffizient zu werden. Auch die Hormonzusammensetzung bei Männern wird in der Literatur als möglicher Risikofaktor für eine schlechtere abdominelle Wundheilung diskutiert und könnte somit die allgemeine Risikoerhöhung einer Anastomoseninsuffizienz bei Männern erklären^{37,127}. Auch andere Studien^{26-29,31,37,44,48,67,74,109,111} konnten männliches Geschlecht als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz belegen. Law et al.⁵⁷ empfehlen bei Männern eine protektive Stomaanlage bei besonders tiefen Anastomosen. Die Studie zeigte, dass es bei Männern, die kein protektives Stoma bei tiefen Anastomosen erhalten haben, häufiger zu Insuffizienzen kommt als bei Frauen.

Die Lokalisation des Tumors konnte sowohl in der Betrachtung nach Rektumdrittel als auch bei der Differenzierung zwischen rektosigmoidalem Übergang und Rektum in dieser Arbeit nicht als Risikofaktor identifiziert werden. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass tiefsitzende Anastomosen ein deutliches höheres Risiko aufweisen, insuffizient zu werden als Anastomosen, die weiter proximal gelegen sind. Eriksen et al.³¹ haben bei einer Studie mit 1958 Patienten gezeigt, dass signifikant häufiger tiefe (4-6 cm ab ano) und ultratiefe Anastomosen (<3cm) insuffizient werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch vergleichbare Studien^{40,48,62,69,71,109,114,115,120,121}. Grund hierfür könnte der operativ erschwerte Zugang sein und damit eine erschwerte Anastomosenanlage.

Das UICC-Stadium des Tumors war in der statistischen Berechnung der vorliegenden Untersuchung als Risikofaktor nicht signifikant. Zu gleichem Ergebnis kommt auch die Studie von Matthiesen et al.⁹⁹. In der Arbeit von Boccola et al.¹²⁰ wurde untersucht, ob die Infiltrationstiefe des Tumors einen Risikofaktor darstellt. Es zeigte sich, dass nach Resektionen von Tumoren, die mindestens als T2-Stadium klassifiziert worden sind, signifikant mehr Anastomoseninsuffizienzen auftraten als bei Patienten mit einem T1-Stadium. Auch die Arbeiten von Park et al.⁹², Rudinskaite

et. al.²⁹ und McDermott et al.¹¹¹ kommen zu dem Ergebnis, dass sich ein fortgeschrittenes Tumorstadium begünstigend auf die Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz auswirkt.

Als weiterer tumorspezifischer Parameter konnte auch die Tumorgroße in vorliegender Arbeit nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Zu gleichem Ergebnis kommt auch die Arbeit von Averbach et. al.¹²⁵. Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien^{72,111,118} die Tumorgroße als Risikofaktor bestätigt werden.

Die Lymphgefäß- und Veneninvasion sowie die Residualklassifikation des Tumors waren in unserer Arbeit statistisch keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Auch in anderen Arbeiten konnte für diese Parameter kein Beleg einer Risikoerhöhung gefunden werden.

Der Risikofaktor „neoadjuvante Therapie“ konnte in der vorliegenden Studie sowie auch in einigen weiteren Studien^{75,99,115,128} nicht bestätigt werden. In der Literatur jedoch wird die Assoziation zwischen neoadjuvanter Therapie und Anastomoseninsuffizienz häufig beschrieben. Eriksen et. al.³¹ beschrieben in ihrer Studie, dass eine präoperative Bestrahlung das Risiko erhöht, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln. Die Ergebnisse von Eriksen et al.³¹ können auch von anderen Arbeiten^{39,93,97} bestätigt werden. Eine Erklärung für die Annahme, dass sich gerade eine neoadjuvante Bestrahlung negativ auf die Anastomosenheilung auswirkt, gibt die Arbeit von Bedirli et al.¹²⁹. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass im Rattenmodell die Reißfestigkeit der Anastomosen maßgeblich von einer hochdosierten präoperativen Bestrahlung kompromittiert wird. Jahnson et al.¹³⁰ konnten ebenfalls im Rattenmodell nachweisen, dass Bestrahlung einen schädigenden Einfluss auf Blutgefäße nimmt, die für die Anastomosenheilung von essentieller Bedeutung sind.

Die Hypothese, dass ein hohes ASA-Stadium mit dem vermehrten Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zusammenhängt, konnte in unserer Studie sowie auch in anderen Untersuchungen^{73,99} nicht bestätigt werden. Die Studien von Kingham et al.¹¹⁰ sowie von Bakker et. al.²⁸, die allerdings nur Kolonanastomosen untersucht haben, kamen zu dem Ergebnis, dass ein ASA-Stadium über III einen Einfluss auf das Auftreten einer AI nimmt. Auch Studien, die sich mit kolorektalen Anastomosen befasst haben, liefern diese Ergebnisse^{27,34,39,42,72,111,114}. Es wird davon

ausgegangen, dass der eigentliche Risikofaktor Mikrozirkulationsstörungen sind, die als Vorerkrankungen unter dem ASA-Stadium miterfasst werden¹¹⁰.

Eine kardiale sowie pulmonale Vorerkrankung konnte sowohl in der vorliegenden Studien als auch in anderen Arbeiten⁹⁷ nicht als statistisch signifikanter Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz detektiert werden. In der Studie von Golub et al.³⁸ wurde COPD als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz identifiziert. Aufgrund der Mikrozirkulationsstörung durch die COPD kommt es zu einer vermehrten Gewebehypoxie am Anastomosenende und daraus resultierend zu einer schlechter heilenden Anastomose³⁸. In der Arbeit von Makela et. al.¹¹⁴ waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen mit dem vermehrten Auftreten einer AI assoziiert.

Eine im Vorfeld bestehende Niereninsuffizienz war sowohl in der bivariaten Analyse als auch im logistischen Regressionsmodell statistisch signifikant mit dem vermehrten Auftreten einer AI assoziiert. Zu diesem Ergebnis kommen auch die Studien von Alves et al.⁴², McDermott et al.¹¹¹ und Kang et al.⁷⁶. Die präoperativen Kreatininwerte beider Subkollektive können jedoch in unserer Studie sowie auch in der Arbeit von Makela et al.¹¹⁴ keinen signifikanten Unterschied verzeichnen. Ob jedoch wirklich ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen einer Niereninsuffizienz und dem Auftreten einer AI besteht, kann zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt werden und wird auch in der existierenden Literatur nicht befriedigend beantwortet.

Hepatische Vorerkrankungen im Sinne einer Leberzirrhose waren in vorliegender Arbeit kein statistisch signifikanter Risikofaktor. In Korrelation dazu ergaben sich auch für die präoperativen Quick- und gamma-GT-Werte keine signifikanten Unterschiede in beiden Subkollektiven. Bei der geringen Fallzahl ist das Nichterreichen einer statistischen Signifikanz mit Einschränkung zu betrachten. In der Arbeit von Lechner²⁰ war bei einer Fallzahl von 125 Patienten eine bestehende Leberzirrhose ein statistisch signifikanter Risikofaktor, eine AI zu entwickeln. Auch dort war jedoch der präoperative Quick-Wert in beiden Subkollektiven nicht signifikant unterschiedlich.

Diabetes mellitus ist in der Literatur ein viel diskutierter Risikofaktor für das Auftreten einer AI. In unserer sowie in anderen Studien^{20,78,88,97} erreichte dieser Parameter keine statistische Signifikanz. In der Studie von Parthasarathy et al.²⁷ und Makela et

al.¹¹⁴ waren ein bestehender Diabetes mellitus Typ 2 mit einem erhöhten Anastomoseninsuffizienz-Risiko assoziiert. Ziegler et al.⁸⁸ bestätigte Diabetes mellitus zwar nicht als Risikofaktor, konnte aber zeigen, dass Patienten mit Diabetes, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, ein vierfach erhöhtes Risiko hatten, an dieser Komplikation zu sterben als Patienten mit AI, die nicht an einem Diabetes mellitus leiden. Laut Ziegler et al. besteht ein möglicher kausaler Zusammenhang in der Stickstoffmonoxid-vermittelten Vasodilatation sowie in der vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren, die zu einer Endotheldysfunktion führen und somit den Blutfluss adäquaten am betroffenen Darmende kompromittieren.

Eine bestehende Erkrankung an der pAVK konnte in unserer Studie nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch die Arbeit von Lechner²⁰.

Auch Immunsuppression durch präoperativ eingenommene Glucocorticoide zeigte in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation in Bezug auf das vermehrte Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Auch bei diesem Parameter ist aufgrund der geringen Fallzahl eine Bewertung des statistischen Ergebnisses kritisch zu betrachten. In den Studien von Ziegler et al.⁸⁸, Konishi et al.²³, Kingham et al.¹¹⁰ und Sliker et al.⁸⁹ konnte gezeigt werden, dass sich eine regelmäßige präoperative Steroideinnahme negativ auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz auswirkt. Burns et al.¹³¹ konnten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2003 zeigen, dass sich Corticosteroide negativ auf die Fibroblastenproliferation und somit auf die Kollagensynthese auswirken. Sliker et al.⁸⁹ empfehlen daher im Falle einer langzeitigen präoperativen Steroideinnahme, ein protektives Stoma vorzuschalten oder die Operation nach Hartmann-Technik durchzuführen, um somit das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz zu minimieren bzw. gar nicht erst einzugehen.

Malnutrition wurde in unserer Studie durch den Vergleich der präoperativen Albumin- und Proteinwerte innerhalb beider Subkollektive untersucht. Bei 69 Werten für das Albumin und 67 für das Protein ergibt sich keine Signifikanz, jedoch ist die Beurteilbarkeit dieses Ergebnisses aufgrund der geringen Fallzahl extrem eingeschränkt und fast nicht mehr gegeben. Kingham et al.¹¹⁰ beschreibt in seiner Studie sowohl einen Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust im Rahmen der Krankheit und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz sowie auch den Zusammenhang zwischen niedrigen präoperativen Albuminwerten und dem

Auftreten einer AI. Zu diesem Ergebnis kommen auch Makela et al.^{114,132}, Kang et al.⁷⁶, Irvin et al.⁶² sowie Windsor et al.¹³³ und fanden heraus, dass Gewichtsverlust mit einer erhöhten Rate an Wunddehiszenzen und postoperativ septischen Komplikationen einhergeht.

Eine verlängerte Operationsdauer stellte in unserer Arbeit sowie auch in der Studie von Richards et al.⁷³ keinen signifikanten Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz dar. In der Literatur^{23,24,34,37,42,44,77,78,91,97,106,114,121,134} erreichte dieser Parameter allerdings oftmals statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu kamen Matthiesen et al.⁹⁹ zu dem Ergebnis, dass die Operationsdauer der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz signifikant kürzer war als die der Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz.

Ob bei dieser Variable jedoch ein kausaler Zusammenhang besteht, ist fraglich. Die Operationsdauer könnte in diesem Sinne ein Indikator dafür sein, ob es intraoperativ zu technischen Schwierigkeiten kam, die darauf schließen lassen, dass sich auch die Anastomosenanlage als problematisch erwiesen hat³¹.

Beim operativen Zugangsweg konnte weder beim laparoskopischen noch beim konventionellen Zugangsweg eine Assoziation mit vermehrten Anastomoseninsuffizienzen nachgewiesen werden. Zu diesem Ergebnis kommen auch die Studien von Köckerling et al.⁵³, Leichtle et al.⁸⁰ und Hayden et al.⁶⁸. In der Arbeit von Kang et al.⁷⁶ jedoch wird beschrieben, dass ein laparoskopischer Zugangsweg mit einem geringeren Anastomoseninsuffizienz-Risiko assoziiert ist. Grund dafür könnten Kontraindikationen der Laparoskopie sein wie schwere Vorerkrankungen sowie Adipositas, die wiederum Einfluss auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz haben.

In unserer Studie konnte kein statistisch signifikante Unterschied zwischen End-zu-End- und Seit-zu-End-Anastomosen in Bezug auf Auftreten einer Insuffizienz gefunden werden. In der Literatur^{19,102,107} werden allerdings zunehmend Seit-zu-End-Anastomosen als risikoärmere Variante in Bezug auf Insuffizienzen betrachtet. Grund dafür sind die fehlenden longitudinalen Kollateralen der Vasa recta an den Dissektionsenden der Anastomose, sodass bei End-zu-End-Anastomosen an dieser Stelle die Mikrozirkulation herabgesetzt ist. Mittels Laserduplex-Sonographie konnte nachgewiesen werden, dass bis zu einem Bereich von 2 cm von der Schnittstelle der Blutfluss vermindert ist. Daher ist es ratsam, die Anastomose nicht an der

Dissektionsstelle anzulegen, sondern mittels Seit-zu-End-Anastomosen auf weniger geschädigtes Gewebe zurückzugreifen¹⁰². Dies würde auch für einen vermehrten Einsatz von Pouch-Anastomosen sprechen, da diese eine Seitanastomose voraussetzen¹³⁵.

Weder die Anastomosentechnik in Bezug auf handgenähte oder geklammerte Anastomosen noch das Kaliber des Klammernahtgerätes erreichten in vorliegender Studie statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem zahlreicher weiterer Studien^{38,111,123,124}. Kim et al.¹²¹ konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen größeren Staplerkalibern (31mm und 33mm) und dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen nachweisen. Grund dafür könnte die erhöhte Spannung am Rektumstumpf sein, die wiederum in einem erniedrigten Blutfluss resultiert.¹²¹

In der vorliegenden Studie war das Vorhandensein eines Stomas mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert. Patienten, bei denen kein Stoma vorgeschaltet wurde, neigten eher dazu, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln, als Patienten, die intraoperativ ein Stoma bekamen. Dieser positive Einfluss eines Stomas wurde auch bei zahlreichen anderen Studien^{24,28,31,35,44,74,92,104,107,136,137} festgestellt. In der Studie von Sultan et al.²⁴ konnte durch ein protektives Stoma die Anastomoseninsuffizienz-Rate von 18% auf 10,3% gesenkt werden. In unserer Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass Stomata die Schwere der Anastomoseninsuffizienzen minimieren. Zu diesem Ergebnis kam jedoch die Studie von Matthiesen et al.¹⁰⁴, bei der die Notwendigkeit für eine sofortige Reoperation mit Stoma bei 8,6% lag im Vergleich zu der Gruppe ohne Stoma mit 25,4%. Auch bei Gastinger et al.¹³⁸, Lin et al.⁸⁷ und McDermott et al.¹¹¹ fand sich eine geringere Notwendigkeit der Anastomoseninsuffizienz-Gruppe mit Stoma für eine Reoperation. Des Weiteren konnte in der Arbeit von Eriksen et al.³¹ gezeigt werden, dass sich ein Stoma positiv auf die 30-Tages-Mortalität der AI-Gruppe im Vergleich zu den Patienten ohne Stoma auswirkt. Ohne Stoma kam es zu einer 30-Tages-Mortalität von 7,9%, mit Stoma nur zu einer 30-Tages-Mortalität von 2,5%. Auch in der Arbeit von Gastinger et al.¹³⁸ konnte die Mortalität mit einem Stoma gesenkt werden. Die Arbeit von Yun et al.⁷⁵, Nisar et al.⁷² Golub et al.³⁸ konnte hingegen keinen signifikanten Effekt eines Stomas auf die AI-Rate nachweisen, wobei auch in letzterer Arbeit die Rate mit Stoma niedriger war als die

ohne Stoma (3,4% vs. 5,6%). Auch die Studie von Wong et al.⁹⁶ konnte durch ein Stoma keine geringeren Anastomoseninsuffizienz-Raten verzeichnen. In der Arbeit von Wong et al. wird eine kritische Indikationsstellung einer Stomaanlage propagiert, da diese weitere Morbidität und höhere OP-Kosten mit sich bringe. Daher sollten selektiv Patienten ein Stoma erhalten, bei denen es durch relevante Komorbiditäten und eine schlechte perioperative Vorbereitung gerechtfertigt ist. Zahlreiche Studien^{29,57,74,76,109} berichten über eine Risikoerhöhung für Anastomoseninsuffizienzen bei vorhandenem Stoma. Hier ist die Kausalität allerdings in Frage zu stellen, da Stomata besonders bei stark gefährdeten Anastomosen zum Einsatz kommen und ein erhöhtes Risiko zugrunde liegt.

Sowohl die intraoperative als auch die postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten erreichte statistische Signifikanz und kann somit als Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen angesehen werden. Die postoperative EK-Transfusion erreichte auch in der logistischen Regression Signifikanz und ist somit ein unabhängiger Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz. Die signifikante Assoziation von Transfusion und Anastomoseninsuffizienzen deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien^{24,38,42,46,48,55,77,111,112,114,116,118,120}. Im Zusammenhang mit intraoperativen EK-Transfusionen haben Tartter et al.¹³⁹ festgestellt, dass signifikant mehr postoperative infektiöse Komplikationen auftraten als bei Patienten, die nicht transfundiert wurden. In der Studie von Heiss et al.¹⁴⁰ wurde untersucht, ob es einen Unterschied von homologen oder autologen Bluttransfusionen in Bezug auf das Auftreten postoperativer infektiöser Komplikationen gibt. Sie stellten fest, dass Patienten, die autologes Blut erhielten, weniger häufig eine infektiöse Komplikation erlitten als Patienten, denen homologes Blut transfundiert wurde. Fraglich ist jedoch, ob eine perioperative Bluttransfusion nur stellvertretend für eine schwierige Operation und erhöhten Blutverlust steht oder ob die Bluttransfusion als solche den Risikofaktor darstellt. So steht die Bluttransfusion im Verdacht, sich negativ auf die allgemeine Wundheilung auszuwirken¹⁴¹ und für den Patienten immunsuppressiv zu wirken¹¹⁹. In diesem Zusammenhang legten Tadros et al.¹⁴² in einer Studie mit Ratten dar, dass Bluttransfusionen sich durch eine Veränderung der T-Lymphozyten- und Makrophagenfunktion negativ auf die Wundheilung auswirken. Darüber hinaus ist eine intraoperative Bluttransfusion ein Marker für einen erhöhten intraoperativen Blutverlust beziehungsweise eine allgemeine Hypovolämie, die eine Minderperfusion des Splanchnicusgebietes und

somit der Anastomose nach sich zieht. Gilmour et al.¹⁴³ zeigten in einer Studie mit Hunden von 1980, dass ein Blutverlust von 10% des Gesamtvolumens eine Erniedrigung der Darmdurchblutung um 28% nach sich ziehe. Eine intra- und postoperative Transfusionsindikation sollte somit aufgrund des erhöhten Anastomoseninsuffizienz-Risikos restriktiv gestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen intraoperativer Transfusion von Plasmaprodukten und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz konnte sowohl in unserer als auch in anderen Studien nicht gefunden werden.

Eine intraoperativ aufgetretene Hypotonie, definiert als systolischer Blutdruck von unter 80 mm/Hg, wirkte sich negativ auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen aus und konnte als statistisch signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Zu gleichen Ergebnissen kam auch die Studie von Schrock et al.⁹⁷. Auch hierbei lässt sich der Mechanismus am ehesten durch eine durch Minderperfusion des Magen-Darm-Trakts ausgelöste Gewebhypoxie der Anastomosenenden erklären.

Abdominelle Voroperationen konnten in unserer Arbeit sowie auch in der Studie von Choi et al.³⁹ nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Zu einem anderen Ergebnis kommen jedoch die Studien von Makela et al.¹¹⁴ und Lipska et al.³⁷. Denkbar wäre eine negative Auswirkung von abdominalen Voroperationen in Bezug auf intraabdominelle Adhäsionen, die potentiell zu technisch schwierigen Operationen und einem erschwerten Zugangsweg führen könnten³⁷.

In unserer Studie sowie in den Studien von Choi et al.³⁹ und Hayden et al.⁶⁸ konnte Tabakkonsum, unabhängig von aktivem oder beendetem, nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Zahlreiche andere Studien^{27,71,74,111,115-117} fanden jedoch eine Assoziation zwischen den Parametern Rauchen und Anastomoseninsuffizienz. Das Rauchen nimmt wohl multifaktoriell Einfluss auf die Anastomosenheilung. Zum einen induziert Nikotin eine Vasokonstriktion, die zu einer limitierten Perfusion und zusammen mit Kohlenstoffmonoxid zu einer allgemeinen Zellhypoxie führt. Durch die unzureichende Aufnahme von Sauerstoff durch das Gewebe kommt es zu einer verminderten Kollagensynthese, welche sich wiederum negativ auf die Reißfestigkeit der Anastomose auswirkt. Des Weiteren führt Rauchen zu einer erhöhten Plättchenaggregation, die sowohl zu Mikrothromben und konsekutiv zu reduzierter

Mikroperfusion führt, als auch eine geringere Proliferation von Erythrozyten, Fibroblasten und Monozyten hervorruft.¹¹⁶ Jonsson et al.¹⁴⁴ fanden in ihrer Studie aus dem Jahr 1998 heraus, dass die Kollagenproduktion bei Rauchern gemindert ist und empfehlen daher, präoperativ das Rauchen einzustellen.

In Bezug auf Alkoholkonsum und das Anastomoseninsuffizienz-Risiko konnte festgestellt werden, dass sich ein diagnostizierter Alkoholabusus, unabhängig ob aktiv oder bereits beendet, negativ auf die Anastomosenheilung auswirkt und somit einen Risikofaktor darstellt. Da dieser Parameter auch im logistischen Regressionsmodell Signifikanz erreichte, ist er als unabhängiger Risikofaktor zu betrachten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, zu denen die Studien von Makela et al.¹¹⁴, Sørensen et al.¹¹⁶ und McDermott et al.¹¹¹. Die Gründe für die Einflussnahme eines Alkoholabusus auf die Anastomosenheilung sind wahrscheinlich multifaktoriell. So wurde postoperativ bei Patienten mit aktiven oder bereits beendeten Alkoholabusus eine leichte Herzinsuffizienz sowie eine immunsuppressive Komponente und eine herabgesetzte Hämostasefunktion festgestellt. Weiterer Grund könnte ein Vitaminmangel sein, der gehäuft bei Alkoholabusus auftritt und die Heilung der Anastomose beeinträchtigt.¹¹⁶

Die Mittelwerte des BMI der beiden Subkollektive wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Ein BMI von über 30 kg/m² konnte jedoch sowohl in der bivariaten Analyse als auch in der logistischen Regression als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Die widersprüchlichen Ergebnisse könnten darauf beruhen, dass sich beim Vergleich der Mittelwerte die Subkollektive zahlenmäßig sehr unterscheiden und in der Kontrollgruppe sehr viele Ausreißer nach oben zu verzeichnen sind, die jedoch keinen BMI von > 30 kg/m² aufweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug von Adipositas auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz kommt die Studie von Buchs et al.³⁴, die allerdings schon eine signifikante Risikoerhöhung bei 25 kg/m² feststellen konnten. Auch die Studie von Yamamoto et al.¹⁴⁵, Qu et al.¹¹⁸ und Kim et al.⁷⁴ konnten eine Assoziation zwischen einem erhöhten BMI und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz feststellen. Die Studien von Hayden et al.⁶⁸, Matthiesen et al.⁹⁹ und Parthasarathy et al.²⁷ konnten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den BMI der beiden Subkollektive feststellen. Möglich wäre eine Risikoerhöhung für

Anastomoseninsuffizienzen durch eine operativ technisch schwierigere Zugänglichkeit und somit eine erschwerte Anastomosenanlage.

4.2 Limitationen der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von insgesamt 318 Patienten ausgewertet, von denen 277 nach Überprüfung von Ausschlusskriterien in der Studie verblieben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren manche Datensätze sowie Laborparameter, die erhoben wurden, teilweise unvollständig. Dies führte dazu, dass bei den einzelnen Berechnungen fehlende Werte auftraten, die die Fallzahl schrumpfen ließ. Die Beurteilbarkeit der Ergebnisse ist für solch geringe Fallzahlen entsprechend eingeschränkt und lässt Aussagen, die für die Allgemeinheit gelten nur bedingt zu.

Ebenso schwierig gestaltet sich bei der retrospektiven Datenanalyse die Quantifizierbarkeit verschiedener Parameter wie Tabak- und Alkoholkonsum, die von den Patienten lediglich auf dem anästhesiologischen Anamneseprotokoll dokumentiert wurden. Aus diesem Grund wurden alle ehemaligen und aktiven Raucher unabhängig von der Tabakmenge, die konsumiert wurde, in einer Gruppe zusammengefasst. Allerdings gibt es in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen höchstwahrscheinlich Unterschiede sowohl zwischen ehemaligen und aktiven Rauchern als auch in der Anzahl der Packyears des jeweiligen Patienten, die durch die retrospektive Datenanalyse nicht ermittelt werden konnten.

Genauso verhielt es sich mit den Angaben zum Alkoholkonsum, bei dem alle Patienten, die einen aktiven oder bereits beendeten Alkoholabusus in der Anamnese aufwiesen, einer Gruppe zugeordnet worden sind. Auch hierbei könnten zu detektierende Unterschiede verloren gegangen sein, die sich beispielsweise auf die Menge oder die Art des Alkohols beziehen. Um diesen Schwachpunkt zu eliminieren, müsste eine prospektive Studie mit einem detaillierten Erhebungsbogen durchgeführt werden, der sowohl alle relevanten Parameter sowie Laborwerte enthält.

Allgemein ist zu bemerken, dass bei einer Anzahl von 36 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz Schwierigkeiten bestehen, Ergebnisse zu extrahieren, die für die Allgemeinheit ebenso Gültigkeit haben.

Des Weiteren wurden in unserer Studie nur Anastomoseninsuffizienzen detektiert, die im Rahmen des primären Krankenhausaufenthalts auftraten. Es ist nicht

auszuschließen, dass späte Insuffizienzen, die nach Entlassung der Patienten auftraten, durch ein Nicht-Wiedervorstellen in der Klinik nicht miterfasst wurden.

4.3 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte eine Assoziation zwischen intra- und postoperativen Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen, intraoperativer Hypotonie, fehlendem Stoma, einem BMI > 30 kg/m², renalen Vorerkrankungen und Alkoholabusus in Bezug auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz detektiert werden. Darüber hinaus waren ein BMI > 30 kg/m², Alkoholabusus und postoperative Erythrozytenkonzentrattransfusionen auch im logistischen Regressionsmodell signifikant und stellen somit unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen dar.

Durch die zahlreichen intraoperativen Parameter, auf die vor allem der Anästhesist Einfluss hat, liegt also das Outcome eines jeden Patienten nicht nur in der Hand der Operateure sondern auch in der der anästhesiologischen Kolleginnen und Kollegen. Um diese Risikofaktoren so gering wie möglich zu halten, ist eine enge Zusammenarbeit beider Fachrichtungen sowohl intraoperativ als auch in der postoperativen Nachsorge von maßgeblicher Bedeutung. Da gerade den Bluttransfusionen in unserer Arbeit eine Rolle zugeschrieben ist, sollte eine Transfusionsindikationsstellung streng und bei jedem Patienten individuell gestellt werden. Hierbei sollte der Patient, wenn möglich, bereits präoperativ im Sinne des „patient blood managements“ auf sein individuelles Transfusionsrisiko beurteilt werden. Wenn indiziert, sollte dann eine Eisensubstitution beziehungsweise eine ausreichende Karenzzeit gerinnungshemmender Medikamente erfolgen, um so die Wahrscheinlichkeit einer intraoperativen sowie postoperativen Transfusion zu minimieren.

Des Weiteren sollte der Patient vor Operation auf das Zutreffen der potentiellen Risikofaktoren wie Alkoholabusus, Adipositas und renale Vorerkrankungen überprüft werden. Bei einem hohen Risikoprofil ist ein protektiv vorgeschaltetes Stoma trotz unkomplizierter Anastomosenanlage auch im proximalen Rektum in Erwägung zu ziehen. Weiterhin sollte dieser Patient postoperativ engmaschig auf erhöhte Entzündungsparameter sowie Insuffizienztypische klinische Symptome kontrolliert werden.

Trotz weitreichender Forschung in Bezug auf Anastomoseninsuffizienzen können nur bedingt isolierte Risikofaktoren benannt werden. Vielmehr ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, in dem das Auftreten oben genannter Parameter vor allem in Kombination eine Risikoerhöhung darstellt. Jedoch kann durch eine enge Kooperation der Fachrichtungen sowie eine individuelle Risikoeinschätzung eines jeden Patienten, die gefürchtetste Komplikation in der Allgemeinchirurgie, die Anastomoseninsuffizienz, vermieden beziehungsweise reduziert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Eickhoff A, Maar C, Birkner B, Riemann JF. Dickdarmkrebs in Deutschland. Der Internist 2003;44:278-86.
2. Kolorektale Karzinome.
https://amboss.miamed.de/library#xid=TS06_2&anker=88f43013d4884ecca9cf d326b2892bcb
3. Siewert JR. Onkologische Chirurgie mit 253 Tabellen / J. R. Siewert ... (Hrsg.). Praxis der Viszeralchirurgie. 2. Aufl. ed. Heidelberg: Heidelberg : Springer; 2006.
4. Holinski-Feder E, Morak M. Familiäre adenomatöse Polyposis und andere Polyposissyndrome. Der Gastroenterologe 2010;5:7-15.
5. Aretz S. Differenzialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. Deutsches Ärzteblatt 2010.
6. Schneider R, Furst A, Moslein G. Lynch syndrome -epidemiology, clinical features, molecular genetics, screening, therapy. Zeitschrift für Gastroenterologie 2012;50:217-25.
7. Lehnert T, Kadmon M, Herfarth C. Hereditäres kolorektales Karzinom - Ansatz für präventiven Chirurgie. 1999:19-25.
8. Schmiegel W, Pox C, Kroesen A. Ulcerative colitis. Cancer prevention. Zeitschrift für Gastroenterologie 2004;42:1014-8.
9. Ziethen P. Entwicklung eines Scoresystems zur Risikoabschätzung einer Anastomoseninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion. 2006.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 16.01.2017].
11. Kreis ME. Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms Martin E. Kreis ... (Hrsg.). Berlin ; Heidelberg: Berlin ; Heidelberg : Springer; 2015.
12. Kehler A. Wie unterscheiden sich Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen hinsichtlich der Operationsmethode (offen vs. laparoskopisch)? 2010.
13. Eickhoff A, Riemann JF. Das Kolonkarzinom, Aktueller Stand von Früherkennung und endoskopischer Prävention. Der Internist 2000;41:860-7.
14. Siewert JR, Harder F, Rothmund M. Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag 1992 635ff.
15. Büchler MW. Rektumkarzinom : das Konzept der totalen mesorektalen Exzision ; 62 Tabellen / Markus W. Büchler ... (Hrsg.). Basel [u.a.]: Basel u.a. : Karger; 1998.
16. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. Microsurgery 2006;26:131-6.
17. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997;77:549-73.

18. Moran B, Heald R. Anastomotic leakage after colorectal anastomosis. *Semin Surg Oncol* 2000;18:244-8.
19. Eigenwald J. Einfluss der Anastomosentechnik auf die Anastomoseninsuffizienzrate in der colorektalen Chirurgie. 2014.
20. Lechner RW. Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten nach chirurgischer Therapie eines Rektumkarzinoms. 2009.
21. Collopy BT. Colorectal anastomotic leak rates are measures of technical skill in surgery. *ANZ J Surg* 2001;71:508-10.
22. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg* 2006;19:213-6.
23. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202:439-44.
24. Sultan R, Chawla T, Zaidi M. Factors affecting anastomotic leak after colorectal anastomosis in patients without protective stoma in tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2014;64:166-70.
25. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1157-68.
26. Vallance A, Wexner S, Berho M, Cahill R, Coleman M, Haboubi N, Heald R. J., Kennedy R H, Moran B, Mortensen N, Motson R W, Novell R, O'Connell P R, Ris F, Rockall T, Senapati A, Windsor A, Jayne D G. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2017;19:O1-O12.
27. Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17518 patients. *Colorectal Dis* 2016.
28. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg* 2014;101:424-32; discussion 32.
29. Rudinskaite G, Tamelis A, Saladzinskas Z, Pavalkis D. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer. *Medicina (Kaunas)* 2005;41:741-6.
30. Chang SC, Lin JK, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, Lin TC. Long-term outcome of anastomosis leakage after curative resection for mid and low rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1898-902.
31. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Group NRC. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005;7:51-7.
32. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:703-7.

33. Pera M, Delgado S, García-Valdecasas JC, Castells A, Piqué J M, Bombuy E, Lacy A M. The management of leaking rectal anastomoses by minimally invasive techniques. *Surg Endosc* 2002;16:603-6.
34. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-70.
35. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2008;196:592-8.
36. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994;81:1224-6.
37. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006;76:579-85.
38. Golub R, Golub RW, Cantu R, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-72.
39. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1719-25.
40. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9:71-9.
41. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent O F, Chapuis P H, Bokey E L. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* 2003;90:1261-6.
42. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499-502.
43. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:160-3.
44. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Early postoperative results of surgery for rectal carcinoma as a function of the distance of the tumor from the anal verge: results of a multicenter prospective evaluation. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387:94-100.
45. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980;281:411-4.
46. Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, Nahrwold DL. Treatment of anastomotic leakage following low anterior colon resection. *Arch Surg* 1988;123:968-71.

47. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007;245:254-8.
48. Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005;241:9-13.
49. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76-82.
50. Branagan G, Finnis D, Group WCCAW. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1021-6.
51. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:400-4.
52. Hirsch CJ, Gingold BS, Wallack MK. Avoidance of anastomotic complications in low anterior resection of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997;40:42-6.
53. Köckerling F, Rose J, Schneider C, et al. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). *Surg Endosc* 1999;13:639-44.
54. Killingback M, Barron P, Dent O. Elective resection and anastomosis for colorectal cancer: a prospective audit of mortality and morbidity 1976-1998. *ANZ J Surg* 2002;72:689-98.
55. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999;189:554-9.
56. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240:255-9.
57. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 2007;11:8-15.
58. Isbister WH. Anastomotic leak in colorectal surgery: a single surgeon's experience. *ANZ J Surg* 2001;71:516-20.
59. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003;90:59-65.
60. Kanellos I, Blouhos K, Demetriades H, et al. The failed intraperitoneal colon anastomosis after colon resection. *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 1:s53-5.
61. Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, Kodaira S, Kitajima M. Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 1993;23:299-302.
62. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg* 1973;60:461-4.

63. Agnifili A, Schietroma M, Carloni A, et al. The value of omentoplasty in protecting colorectal anastomosis from leakage. A prospective randomized study in 126 patients. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1694-7.
64. Carty NJ, Keating J, Campbell J, Karanjia N, Heald RJ. Prospective audit of an extramucosal technique for intestinal anastomosis. *Br J Surg* 1991;78:1439-41.
65. Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1176-85.
66. Kim IY, Kim BR, Kim YW. The impact of anastomotic leakage on oncologic outcomes and the receipt and timing of adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery. *Int J Surg* 2015;22:3-9.
67. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JL, et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg* 2015;262:321-30.
68. Hayden DM, Mora Pinzon MC, Francescatti AB, Saclarides TJ. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery: Anastomotic complications in rectal cancer. *Ann Med Surg (Lond)* 2015;4:11-6.
69. Jung SH, Yu CS, Choi PW, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2008;51:902-8.
70. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg* 2013;257:108-13.
71. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H, Group DCC. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12:37-43.
72. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1750-7.
73. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, Elliott T, Thompson-Fawcett M. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Dis* 2012;14:628-33.
74. Kim MJ, Shin R, Oh HK, Park JW, Jeong SY, Park JG. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg* 2011;35:2806-10.
75. Yun JA, Cho YB, Park YA, et al. Clinical manifestations and risk factors of anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *ANZ J Surg* 2015.
76. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg* 2013;148:65-71.

77. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg* 2010;145:371-6; discussion 6.
78. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg* 2008;143:907-11; discussion 11-2.
79. Zakrison T, Nascimento BA, Tremblay LN, Kiss A, Rizoli SB. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. *World J Surg* 2007;31:1627-34.
80. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012;55:569-75.
81. Sutton CD, Marshall LJ, Williams N, Berry DP, Thomas WM, Kelly MJ. Colorectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication. *Colorectal Dis* 2004;6:21-2.
82. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014;101:339-46.
83. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013;56:475-83.
84. Leake PA, Plummer JM, Rhoden A, et al. Colorectal anastomotic leakage at the university hospital of the west indies: an analysis of risk factors. *West Indian Med J* 2013;62:711-5.
85. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2008;10:587-92.
86. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreassen AH, Harling H, Group DCC. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:e661-7.
87. Lin JK, Yueh TC, Chang SC, et al. The influence of fecal diversion and anastomotic leakage on survival after resection of rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2251-61.
88. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MB, Wasvary HJ. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: analysis from a statewide surgical quality collaborative. *Arch Surg* 2012;147:600-5.
89. Sliker JC, Komen N, Komen NA, et al. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg* 2012;147:447-52.
90. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbmán G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008;10:75-80.

91. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg* 2011;15:137-44.
92. Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013;257:665-71.
93. Lee WS, Yun SH, Roh YN, et al. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg* 2008;32:1124-9.
94. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:120-4.
95. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray GD, George WD. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *Int J Colorectal Dis* 1991;6:179-83.
96. Wong NY, Eu KW. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2076-9.
97. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973;177:513-8.
98. Merkel S, Wang WY, Schmidt O, et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2001;3:154-60.
99. Matthiessen P, Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjødahl R, Group RCToDSS. Symptomatic anastomotic leakage diagnosed after hospital discharge following low anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010;12:e82-7.
100. Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:865-80.
101. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147:339-51.
102. Shekarriz H, Eigenwald J, Shekarriz B, et al. Anastomotic leak in colorectal surgery: are 75 % preventable? *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1525-31.
103. Schechter S, Eisenstat TE, Oliver GC, Rubin RJ, Salvati EP. Computerized tomographic scan-guided drainage of intra-abdominal abscesses. Preoperative and postoperative modalities in colon and rectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1994;37:984-8.
104. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246:207-14.

105. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000;179:92-6.
106. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:105-13.
107. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-6.
108. Folkesson J, Nilsson J, Pålman L, Glimelius B, Gunnarsson U. The circular stapling device as a risk factor for anastomotic leakage. *Colorectal Dis* 2004;6:275-9.
109. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:355-8.
110. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 2009;208:269-78.
111. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462-79.
112. Klein M, Gögenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345:e6166.
113. Morgenstern L, Yamakawa T, Ben-Shoshan M, Lippman H. Anastomotic leakage after low colonic anastomosis. Clinical and experimental aspects. *Am J Surg* 1972;123:104-9.
114. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653-60.
115. Martel G, Al-Suhaibani Y, Moloo H, et al. Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1195-201.
116. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86:927-31.
117. Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut* 1996;38:714-8.
118. Qu H, Liu Y, Bi DS. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2015;29:3608-17.
119. Calin MD, Bălălaşu C, Popa F, Voiculescu S, Scăunașu RV. Colic anastomotic leakage risk factors. *J Med Life* 2013;6:420-3.

120. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg* 2011;35:186-95.
121. Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. *J Am Coll Surg* 2009;209:694-701.
122. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A, et al. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis Colon Rectum* 2003;46:601-11.
123. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003144.
124. Fingerhut A, Elhadad A, Hay JM, Lacaine F, Flamant Y. Infraperitoneal colorectal anastomosis: hand-sewn versus circular staples. A controlled clinical trial. French Associations for Surgical Research. *Surgery* 1994;116:484-90.
125. Averbach AM, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker PH. Anastomotic leak after double-stapled low colorectal resection. *Dis Colon Rectum* 1996;39:780-7.
126. Hoier-Madsen K, Hansen JB, Lindenberg HJ. Anastomotic leakage following resection for cancer of the colon and rectum. *Acta Chir Scand* 1975;141:304-9.
127. Ba ZF, Yokoyama Y, Toth B, Rue LW, Bland KI, Chaudry IH. Gender differences in small intestinal endothelial function: inhibitory role of androgens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G452-7.
128. Valero G, Luján JA, Hernández Q, et al. Neoadjuvant radiation and chemotherapy in rectal cancer does not increase postoperative complications. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:495-9.
129. Bedirli A, Kerem M, Karahacioglu E, et al. Effects of two conventional preoperative radiation schedules on anastomotic healing in the rat colon. *Eur Surg Res* 2007;39:141-7.
130. Jahnson S, Holtz A, Gerdin B. Anastomotic blood-flow reduction in rat small intestine with chronic radiation damage. *Digestion* 1998;59:134-41.
131. Burns JL, Mancoll JS, Phillips LG. Impairments to wound healing. *Clin Plast Surg* 2003;30:47-56.
132. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Juvonen T, Laitinen S. Factors influencing wound dehiscence after midline laparotomy. *Am J Surg* 1995;170:387-90.
133. Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207:290-6.
134. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue. *Am J Surg* 2010;199:435-41.
135. Hallböök O, Johansson K, Sjö Dahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma--comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. *Br J Surg* 1996;83:389-92.

136. Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003;5:478-82.
137. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998;85:1114-7.
138. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:1137-42.
139. Tartter PI. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 1988;75:789-92.
140. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993;342:1328-33.
141. Weber WP, Zwahlen M, Reck S, et al. The association of preoperative anemia and perioperative allogeneic blood transfusion with the risk of surgical site infection. *Transfusion* 2009;49:1964-70.
142. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1992;215:276-81.
143. Gilmour DG, Aitkenhead AR, Hothersall AP, Ledingham IM. The effect of hypovolaemia on colonic blood flow in the dog. *Br J Surg* 1980;67:82-4.
144. Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998;123:450-5.
145. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:239-43.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Anna Smechowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen nach operativer Resektion Rektumkarzinomen selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.